

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilian-Universität München
Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

Analyse neuronaler Korrelate der kortikalen Verarbeitung vestibulärer Informationen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Marie Christine Woller
aus Forchheim

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Marianne Dieterich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Peter zu Eulenburg

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Datum der mündlichen Prüfung: 15.04.2021



Eidesstattliche Versicherung

Woller, Marie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Analyse neuronaler Korrelate der kortikalen Verarbeitung vestibulärer Informationen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 16.04.2021

Ort, Datum

Marie Woller

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einführung	5
2.1 Das vestibuläre System	5
2.1.1 Übersicht des peripheren vestibulären Systems.....	5
2.1.2 Multimodale Funktion und subkortikale Anatomie der zentralen vestibulären Verarbeitung	11
2.1.3 Bisherige Erkenntnisse über den „vestibulären Kortex“.....	20
2.2 Die Bedeutung der Elektroenzephalographie für die Analyse sensorischer Kortexareale.....	28
2.2.1 Grundlagen der Elektroenzephalographie	28
2.2.2 Grundlagen der Anwendung Sensorisch Evozierter Potenziale (SEP)	31
2.2.3 Vestibulär evozierte Potenziale.....	33
2.3. Zielsetzung der Experimente	35
3. Rotationsexperiment.....	37
3.1 Motivation des Rotationsexperiments	37
3.2 Material und Methoden des Rotationsexperiments	37
3.2.1 Probandenkollektiv	37
3.2.2 Versuchsaufbau und Durchführung des Rotationsexperiments.....	38
3.2.3 Datenanalyse des Rotationsexperiments	39
3.3 Ergebnisse des Rotationsexperiments.....	42
3.3.1 Vest-EP	42
3.3.2 Frequenzanalyse der vestibulär-evozierten kortikalen Antworten des Rotationsexperiments.....	46
3.3.3 Korrelation der VestEP-Amplituden und EVBBR-Power.....	47
3.3.4 Kortikale Lokalisation der Ursprungsregionen der VestEP und EVBBR	48
3.4 Diskussion des Rotationsexperiments	50
3.4.1 Erklärungsansätze für Amplitudenunterschiede der verschiedenen Rotationsachsen.....	50
3.4.2 Frequenzanalyse	51
3.4.3 Quellenlokalisierung der VestEP im Vergleich zu anderen Studien	52

4. Referenzsystemexperiment	56
4.1 Motivation des Referenzsystemexperiments.....	56
4.2 Material und Methoden des Referenzsystem-experiments	57
4.2.1 Probandenkollektiv	57
4.2.2 Aufbau und Durchführung des Referenzsystemexperiments.....	57
4.2.3 Datenanalyse des Referenzsystemexperiments.....	61
4.3 Ergebnisse des Referenzsystemexperiments	63
4.3.1 Frequenzanalyse	63
4.3.2 Quellenanalyse des Referenzsystemexperiments.....	64
4.3.3 Vest-EP	67
4.4 Diskussion des Referenzsystemexperiments.....	69
4.4.1 Interpretation der Bedeutung und Funktion der Delta- und Thetaaktivitätsänderungen	69
4.4.2 Alpha-Oszillationen während vestibulärer Stimulation und deren Bedeutung für die visuell-vestibuläre Interaktion	71
4.4.3 Quellenlokalisierung des Referenzsystemexperiments	73
5. Zusammenfassende Diskussion der Bedeutung Vest-EP und der EEG als Methode für die Erforschung des vestibulären Kortex und Ausblick.....	76
6. Literaturverzeichnis.....	78
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	86
8. Abkürzungsverzeichnis	88
9. Danksagung	90

1. Zusammenfassung

Das vestibuläre System bildet nicht nur die Grundlage unserer posturalen Stabilität und des im Vergleich zu anderen Spezies so außergewöhnlichen aufrechten Gangs des Menschen, sondern ist darüber hinaus auch für unsere Selbstwahrnehmung im dreidimensionalen Raum verantwortlich, die wohl-koordinierte Willkürbewegungen und Navigation erst ermöglicht.

Trotz dieser fundamentalen Bedeutung des Gleichgewichtssystems für unsere Funktionstüchtigkeit im Alltag ist sich der Mensch dieser sensorischen Meisterleistung oft erst bewusst, wenn es zu Störungen kommt. Im Gegensatz zu den stärker beachteten Sinneswahrnehmungen des visuellen, akustischen und somato-sensorischen Systems scheint insbesondere das zentrale vestibuläre System nicht nur hinsichtlich unseres eigenen Bewusstseins in den Hintergrund zu rücken, sondern auch in der Wissenschaft oft im Schatten der anderen Sinnessysteme zu stehen.

Die meisten Erkenntnisse über das zentrale vestibuläre System wurden aus tierexperimentellen Studien an Primaten, Nagetieren und Katzen gewonnen. Moderne funktionelle Bildgebungstechniken mit hoher räumlicher Auflösung und die Elektroenzephalographie mit ihrer unmittelbaren zeitlichen Beziehung zu kortikalen Aktivitätsänderungen stellen jedoch valide Methoden für die Erforschung des menschlichen zentralen Gleichgewichtssystems dar.

Ein wesentlicher Unterschied im Vergleich zu anderen sensorischen Systemen besteht darin, dass nach wie vor kein primärer vestibulärer Kortex identifiziert werden konnte (Brandt und Dieterich 1999, Chen et al. 2010, Dieterich 2012, Fasold et al. 2002, Guldin und Grüsser 1998). Zwar ist eine vestibuläre Funktion zahlreicher kortikaler Gebiete wie der temporalen visuellen Sylvischen Fissur, der Inselregion, des retroinsulären Kortex, des fronto-parietalen Operculums, des Gyrus temporalis superior sowie des Cingulums in Analogie zu Tierstudien auch am menschlichen Kortex nachgewiesen worden. Über deren Hierarchie und funktionelle Bedeutung besteht jedoch noch kein wissenschaftlicher Konsens. Am Primaten gilt konzeptionell der sogenannte parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC) am hinteren Inselpol als Integrationsmittelpunkt (core region) der unterschiedlichen multisensorischen Kortexareale (Guldin und Grüsser 1998). Metaanalysen funktioneller Bildgebungsstudien deuten in Abhängigkeit von der Reizspezifität bei

Aktivierungszunahme und der Konnektivität mit anderen vestibulär-aktiven, multisensorischen Arealen auf die hintere Inselregion, den retroinsulären Kortex und die zytoarchitektonische Area OP2 des Operculums als mögliche Korrelate des PIVC am menschlichen Kortex hin (Lopez et al. 2012, zu Eulenburg et al. 2012).

Gründe für diese wissenschaftlichen Unstimmigkeiten und Unklarheiten bezüglich der Lokalisation des zentralen vestibulären Systems dürften vor allem in der funktionell-bedingten starken Verzahnung des Gleichgewichtssystems mit anderen Sinnessystemen, insbesondere dem visuellen und somatosensorischen, in Abhängigkeit vom jeweiligen Reiz bestehen. So weisen nahezu alle vestibulär-aktiven Kortexareale bei Makaken multisensorische Aktivierungsmuster auf. Insbesondere auch die Verwendung unterschiedlicher Bezugssysteme der Raumwahrnehmung wie der Blick-, Kopf- und Körperpositionierung im Rahmen der visuell-vestibulären Interaktion erschweren eine funktionelle Differenzierung der sensorisch-aktiven Kortexareale voneinander. Eine tierexperimentelle EEG-Studie am Makaken konnte mittels Variation der relativen Blick-, Kopf- und Körperpositionierung zueinander jedoch signifikante Unterschiede bei der Beeinflussung der vestibulär-aktiver Kortexregionen feststellen (Chen et al. 2013).

Zur Übertragung dieser Studienergebnisse auf den menschlichen Kortex setzten wir unsere Probanden ebenfalls unterschiedlichen Kongruenzbedingungen mit einer maximalen Differenz von 20° zwischen Blick-, Kopf- und Körperbewegungsrichtung aus, in dem sie passiv auf einer Bewegungsplattform sitzend randomisiert bewegt wurden. Dabei wurden die Blick- und Kopfposition mithilfe von Fixpunkten auf einem Bildschirm standardisiert variiert. Die Lokalisierung der oberflächlich abgeleiteten EEG-Daten zeigte beim Vergleich der Aktivierung vestibulärer Kortexregionen durch die unterschiedlichen Bedingungen allerdings nur in der Area PFM signifikante Unterschiede und interessanter Weise nur dann, wenn eine Inkongruenz der Kopfposition zu den übrigen Referenzsystemen vorlag. Eine zusätzliche frequenzspezifische Analyse zeigte signifikante Modulationen niederfrequenter Delta- und Theta-Oszillationen bei vestibulärer Stimulation. Insbesondere Theta-Frequenzen schienen dabei als Informationsaustauschmedium zwischen vestibulär-aktiven Kortexregionen wie der parieto-opercularen Region und frontalen Arealen wie dem Gyrus orbitalis medialis und Gyrus frontalis medialis zu fungieren. Während in Tierexperimenten eine vestibuläre Funktion niederfrequenter Oszillationen mehrfach

belegt ist, wird diese in Studien am menschlichen Kortex nach wie vor kontrovers diskutiert (Gavrilov et al. 1996, Neo et al. 2012, Russell et al. 2006). Ein Grund für das inkonstante Auftreten der Theta- und Delta-Frequenzen während vestibulärer Reizung beim Menschen könnte vor allem an der Stimulusart liegen (Bertora und Bergmann 1995, Ertl et al. 2017, Ertl et al. in preparation).

Das zweite Experiment dieser Arbeit bezog sich auf die Betrachtung von möglichen Modulationen vestibulärer Kortexaktivität bei Änderungen der Rotationsachse von Drehbeschleunigungen. Die Rotationen um die horizontale, vertikale und sagittale Achse wurden ebenfalls mithilfe einer Bewegungsplattform standardisiert ausgeführt und von den Probanden passiv erlebt. Im Vergleich zu Translations- und Tiltbewegungen zeigte sich hier ebenfalls ein dreigipfliges Vestibulär-Evoziertes Potential (VestEP) mit einer P1-, N1- und P2-Komponente. Besonders interessant erschienen hier die Unterschiede der Amplituden der VestEP zwischen den unterschiedlichen Rotationsachsen. So waren die Amplituden der N1- und P2-Komponente des VestEP um die vertikale Achse signifikant geringer als die der horizontalen und sagittalen Achse. Die N1- und P2-Amplituden der VestEP um die sagittale Achse zeigten dagegen den signifikant höchsten Wert. Eine mögliche Erklärung dafür könnte in Analogie zum Oddball-Experiment in einer höheren kortikalen Aktivierung bei unerwarteten oder unbekannten Reizen liegen (Squires et al. 1975). Weitere Erklärungsansätze für Auswirkungen auf die Amplitudenstärke der VestEP bestehen in der Lagebeziehung zwischen der Rotationsachse und den Gleichgewichtsorganen sowie der Interaktion zwischen emotionalen und sensorischen Bewertungs- und Verarbeitungssystemen. Die signifikantesten Unterschiede der Amplitudenstärke zeigten sich dabei über der ebenfalls in der Lokalisationsanalyse als vestibulär-aktive Region identifizierte Area CSv des Cingulums. Obwohl deren Bedeutung als vestibuläre Kortexregion im Großteil der fMRT- und PET-Studien nicht abgebildet werden konnte, liegen EEG-Studien vor, die bei vestibulärer Reizung durch Translations- und Tiltbewegungen die Area CSv bzw. die zytotektonisch korrelierende BA 23d und 31 reproduzierbar als vestibulär-aktives Areal darstellen konnten (Ertl et al. 2017a, Todd et al. 2014a).

Gerade die neuen und kontroverseren Erkenntnisse der hier durchgeführten Experimente in Bezug auf die Lokalisierung der Kortexareale mit vestibulärer Funktion und die Frequenzanalysen zeigen abermals, wie groß der Forschungsbedarf hinsichtlich des vestibulären Kortex noch immer ist. EEG-Studien,

deren Vorteil neben der unmittelbaren zeitlichen Detektion von Aktivitätsänderungen insbesondere auch in der Möglichkeit einer kurzen und natürlichen Stimulusdarbietung im Sinne von Translations- und Drehbeschleunigungen besteht, sollten dabei im Vergleich zu funktionellen Bildgebungsstudien nicht vernachlässigt werden.

2. Einführung

2.1 Das vestibuläre System

Der physikalische Reiz, auf den unser Gleichgewichtssystem anspricht, sind Beschleunigungen unseres Kopfes im dreidimensionalen Raum und Lageänderungen im Verhältnis zum Schwerkraftvektor. Mithilfe der räumlichen Wahrnehmung unserer Umwelt und unserer eigenen Position innerhalb dieser sorgt unser vestibuläres System zum einen für die posturale Stabilität unseres Körpers gegenüber Veränderungen der Umwelt und dem im Vergleich zu anderen Spezies so außergewöhnlichen aufrechten Gang. Zum anderen bildet es die fundamentale Grundlage für die Koordination unserer willkürlichen Bewegungen im Raum. Durch die Erfüllung der definierenden Funktionskriterien der Reizaufnahme, Reizweiterleitung und Reizverarbeitung zählt das vestibuläre System zu den sensorischen Systemen.

Das Gleichgewichtssystem wird sowohl funktionell als auch anatomisch in ein peripheres und ein zentrales vestibuläres System gegliedert. So besteht die Aufgabe des peripheren Vestibularapparats in der Reizdetektion und Reizweiterleitung. Bei Beschleunigungen wird dort mithilfe der Mechanotransduktion eine neuronale Erregung generiert. Das entstandene Rezeptorpotential an den sekundären Sinneszellen bewirkt dann im Verhältnis zur Reizstärke eine entsprechende Erregung des afferenten Neurons. Das zentrale vestibuläre System ist neben der sich anschließenden Reizweiterleitung insbesondere für die Reizverarbeitung zuständig. Seine Funktion beinhaltet die Interpretation des detektierten physikalischen Reizes, die Integration dieser vestibulären Reize mit anderen sensorischen Systemen und der Umsetzung dieser Informationen bei der Bewertung der Lage des Kopfes und Körpers im Raum und der darauf angepassten Ausführung von willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen.

2.1.1 Übersicht des peripheren vestibulären Systems

Unsere differenzierte Wahrnehmung von Beschleunigungen im dreidimensionalen Raum beruht auf den anatomischen und physiologischen Gegebenheiten unserer peripheren Vestibularorgane, die eine Detektion und neuronal-kodierte Weiterleitung

des physikalischen Reizes ermöglichen.

Das funktionell-anatomische Korrelat unseres peripheren Gleichgewichtsystems stellen dabei folgende Strukturen im flüssigkeitsgefüllten, knöchernen Labyrinth des Innenohrs dar: die drei Bogengänge (Ductus semicirculares) sowie die beiden Makulaorgane, Sacculus und Utriculus. Letztere liegen in einem erweiterten Raum zwischen der Hörschnecke und den Bogengängen, der als Vestibulum bezeichnet wird.

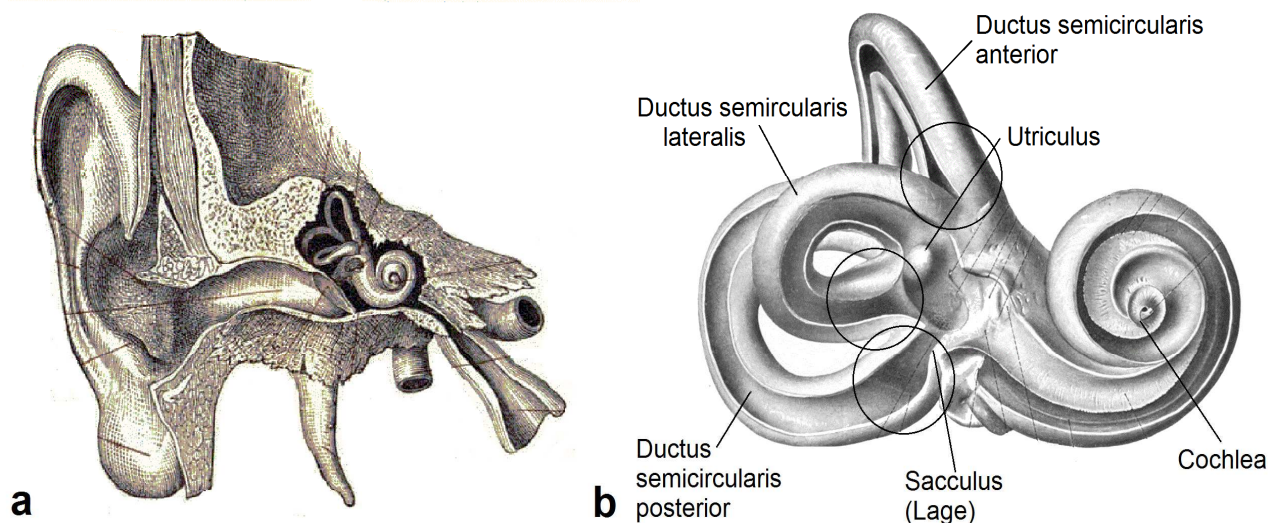


Abbildung 1: a) Lage der peripheren Vestibularorgane im Innenohr: Die peripheren, reizdetektierenden Vestibularorgane liegen medial der Paukenhöhle gemeinsam mit der Cochlea im Innenohr. In der Abbildung ist die Lagebeziehung zwischen den Bogengängen und den drei Raumebenen bereits ganz gut zu erkennen. Der oberste Bogengang ist nahezu sagittal von vorne nach hinten laufend ausgerichtet, der zur Seite gekippte Bogengang liegt fast parallel zum Gehörgang in der Horizontalebene und der dritte Ductus semicircularis befindet sich hochkant in der vertikalen Raumebene. **b) Anatomie der Bogengänge und Makulaorgane:** Die drei Ductus semicirculares bilden etwa 90°-Winkel zwischen sich und kommen dabei in den 3 Ebenen des dreidimensionalen Raumes zu liegen. Die Ductus semicirculares posterior und anterior bilden in ihrer Mitte das Crus commune (hier durch den Ductus semicircularis lateralis verdeckt). Am entgegengesetzten Ende der jeweiligen Bogengänge sowie am Ductus semicircularis lateralis finden sich die erweiterten Bogengangsampullen (eingekreist). In diesen liegen die reizdetektierenden Sinnesepithelien der Bogengänge, die Drehbeschleunigungen wahrnehmen. Die Maculaorgane liegen zwischen der Cochlea und den Bogengängen im Vestibulum. Während der Sacculus in seiner Längsachse eher vertikal ausgerichtet ist und Translationbeschleunigungen nach oben und unten wahrnimmt, liegt der Utriculus eher horizontal von lateral nach medial im Felsenbein und detektiert Seitbeschleunigungen.

[Quellen: a) https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/59/Meyers_b12_s0348a.jpg;
b) https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/Sobo_1911_785.png]

Ausschlaggebend für die Detektion der Lageänderung des Körpers - insbesondere des Kopfes - durch Beschleunigungen im dreidimensionalen Raum ist dabei in Bezug auf die Anatomie des peripheren Vestibularapparats vor allem die Lage der Sinnesorgane im Verhältnis zu den Raumebenen und zur Schwerkraft (siehe *Abbildung 1a, b*).

Die Aufteilung des peripheren vestibulären Systems in die zwei anatomischen Haupt-Komponenten entspricht dabei der physikalischen Einteilung von Bewegungen in Translationsbewegungen und Rotationsbeschleunigungen. Erstere beruhen auf der Änderung der auf den Körper einwirkenden Schwerkraft durch Bremsen oder Beschleunigung wie beispielsweise beim Auto oder Aufzug fahren und werden von den Makulaorganen detektiert. Die Reizung der Bogengänge erfolgt dagegen durch Winkelbeschleunigungen um die drei Achsen der Raumebenen, die als vertikale „yaw“-Achse, horizontale „pitch“-Achse und sagittale „roll“-Achse bezeichnet werden. Die Anordnung dieser Rotationsachsen zueinander korreliert dabei mit der zueinander jeweils senkrechten Ausrichtung der Bogengänge. Die Ductus semicirculares laterales liegen dabei in der horizontalen Ebene. Die vertikal-ausgerichteten Bogengänge sind dagegen so angeordnet, dass jeweils der vordere Bogengang einer Seite mit dem hinteren Bogengang der Anderen in der sogenannten RALP („rechts anterior links posterior“)- und LARP („links anterior rechts posterior“)-Ebene in optimaler Stimulationsposition stehen (siehe *Abbildung 2a, b*) (Walther et al. 2012).

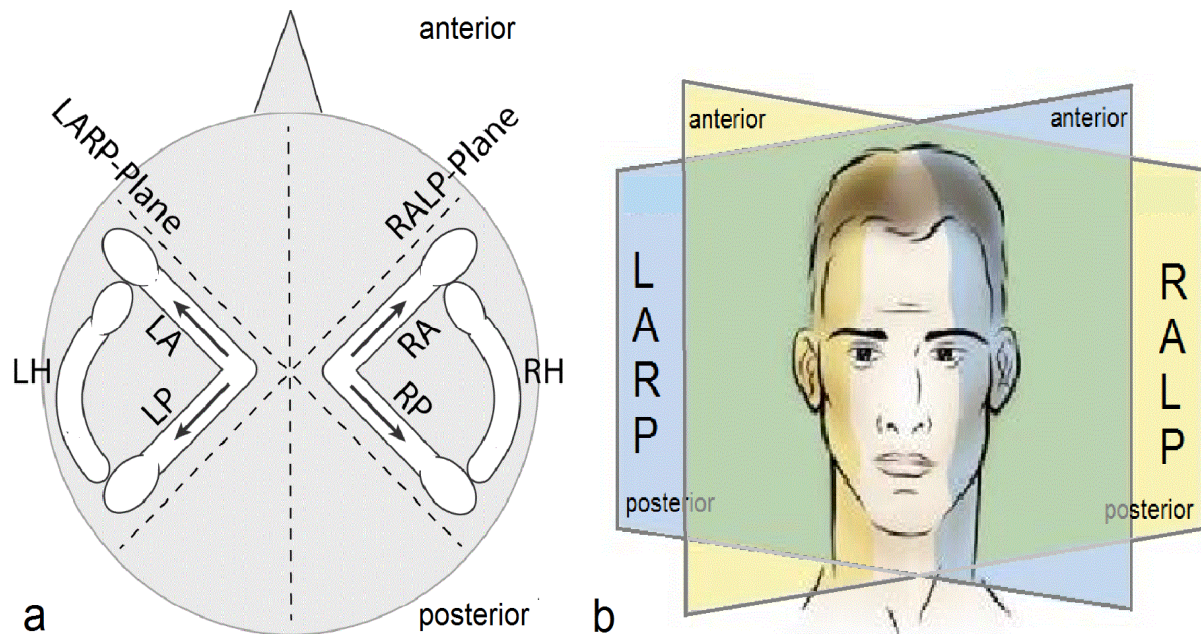


Abbildung 2: a) Vereinfachte schematische Darstellung der Lage der Bogengänge von oben (auf eine deutsche Beschriftung wurde hier verzichtet): Die Bogengänge sind hier zur besseren Darstellung stark vergrößert in Projektion auf den Schäeldurchmesser abgebildet. Beidseits des Mittelpunkts befindet sich das Crus commune, das das mit Endolymphe gefüllte „Rohr“ des jeweils linken anterioren (LA) und posterioren (LP) Bogengangs sowie des rechten anterioren (RA) und posterioren (RP) Bogengangs verbindet. Der linke (LH) und rechte horizontale (RH) Bogengang, die Ductus laterales, sind dagegen auf dieser Ebene nicht mit den vertikal-ausgerichteten Bogengängen verbunden. Die längsovalen Erweiterungen an den Enden der „Rohre“ stellen die Bogengangsampullen dar, die die Sinnesepithelien beherbergen. Die Pfeile kennzeichnen die Bewegungsrichtung der Endolymphe, die jeweils eine Aktivierung der Sinneszellen aus deren Ruhelage bewirkt. Dabei wird deutlich, dass entlang einer vertikalen Ebene, die den linken anterioren und rechten posterioren (LARP-Ebene) bzw. den rechten anterioren und linken posterioren (RALP-Ebene) Bogengang verbindet, die stimulierenden Endolymphbewegungen jeweils entgegengesetzt verlaufen und bei Beschleunigungen entlang dieser Ebenen miteinander korrespondieren. **b) Projektion der LARP- und RALP-Ebene im dreidimensionalen Raum:** Die LARP- und RALP-Ebene verlaufen im rechten Winkel zueinander von links bzw. rechts hinten nach rechts bzw. links vorne schräg durch den Schädel und weichen dabei um etwa 45° von der Frontal- und Medianebene ab. Die Sinnesorgane in den Bogengängen der jeweiligen Ebenen werden folglich bei Rotationen um die vertikale und sagittale Achse angesprochen.

[Quellen: a) (Walther, Hormann et al. 2012);

b) https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/83/Semicircular_Canals.png]

Bei Winkelbeschleunigungen korrespondieren folglich die jeweils gleichzeitig angesprochenen Bogengänge beider Innenohre miteinander. Eine Aktivitätserhöhung der Ruheaktivität einer Seite geht dabei mit einer Aktivitätsminderung der Sinneszellen des ebenfalls gereizten Ductus semicircularis der anderen Seite einher. Beide Aktivitätsveränderungen werden entsprechend durch eine Änderung der neuronalen Feuerrate kodiert und an das zentrale vestibuläre System weitergeleitet. Neben der anatomischen Lage der Gleichgewichtsorgane ist für die Reizrezeption und -transduktion als weitere sinnesphysiologische Grundlage auch der Aufbau des

peripheren Vestibulapparats entscheidend (siehe *Abbildung 3a*). Dieser gliedert sich in das innere, mit Endolymphe gefüllte membranöse Labyrinth und das knöcherne Labyrinth, das dieses von außen mit Perilymphe umspült. Der Unterschied der beiden Flüssigkeiten besteht dabei in deren Elektrolytzusammensetzung und Dichte, was für den physiologischen Mechanismus, der die Wahrnehmung von Bewegungen überhaupt ermöglicht, relevant ist. Die Endolymphe ist dabei kaliumreich und natriumarm, die Perilymphe dagegen natriumreich und kaliumarm.

Im membranösen Labyrinth liegen die aufgrund ihrer charakteristischen Struktur als Haarzellen bezeichneten Sinneszellen innerhalb einer von der Endolymphe abgegrenzten mucopolysaccharid-haltigen Gallertmasse. In den Bogengängen wird diese als Cupula bezeichnet und ist dichtegleich zur umgebenden Endolymphe. Die Otolithenmembran in den Makulaorganen besitzt im Unterschied dazu aufgrund der Statokonien, einer Auflagerung von Kalziumkarbonatkristallen, eine höhere Dichte. Dieser Dichteunterschied bildet die physikalische Grundlage für das unterschiedliche Bewegungsansprechen der Vestibularorgane auf rotatorische und lineare Beschleunigungen.

Die Erregung der Sinneszellen wird dabei durch eine Auslenkung der Stereozilien aus deren Ruheaktivitätslage ausgelöst, womit sie zu den Mechanosensoren zählen (siehe *Abbildung 3b*). Die für die Abscherung der Sinneshaare entscheidende Trägheit der Masse besteht dabei bei Drehbeschleunigungen in der am knöchernen Bogengangsgerüst fixierten Cupula zwischen der Beschleunigung der Perilymphe und der dazu zeitlich verzögerten Endolymphbeschleunigung. Dieses Trägheitsprinzip tritt dagegen bei linearen Beschleunigungen zwischen der Auslenkung der Otolithenmembran der Makulaorgane gegenüber der früheren Bewegung der dichteärmeren Endolymphe in Kraft. Je nach Abscherichtung der Stereozilien kommt es zu einer vermehrten bzw. verminderten Kaliumdurchlässigkeit von Ionenkanälen zwischen den Sinneshaaren. Daraus resultiert letztendlich eine im Vergleich zur Ruheaktivität des Vestibularorgans erhöhte oder erniedrigte Transmitterausschüttung an der Synapse der sekundären Sinneszelle mit den Dendriten des jeweils ersten afferenten Neurons. Somit verändert sich die Aktionspotential-Frequenz der afferenten, vestibulären Erregung in Abhängigkeit von der Beschleunigungsrichtung und -stärke des externen Reizes.

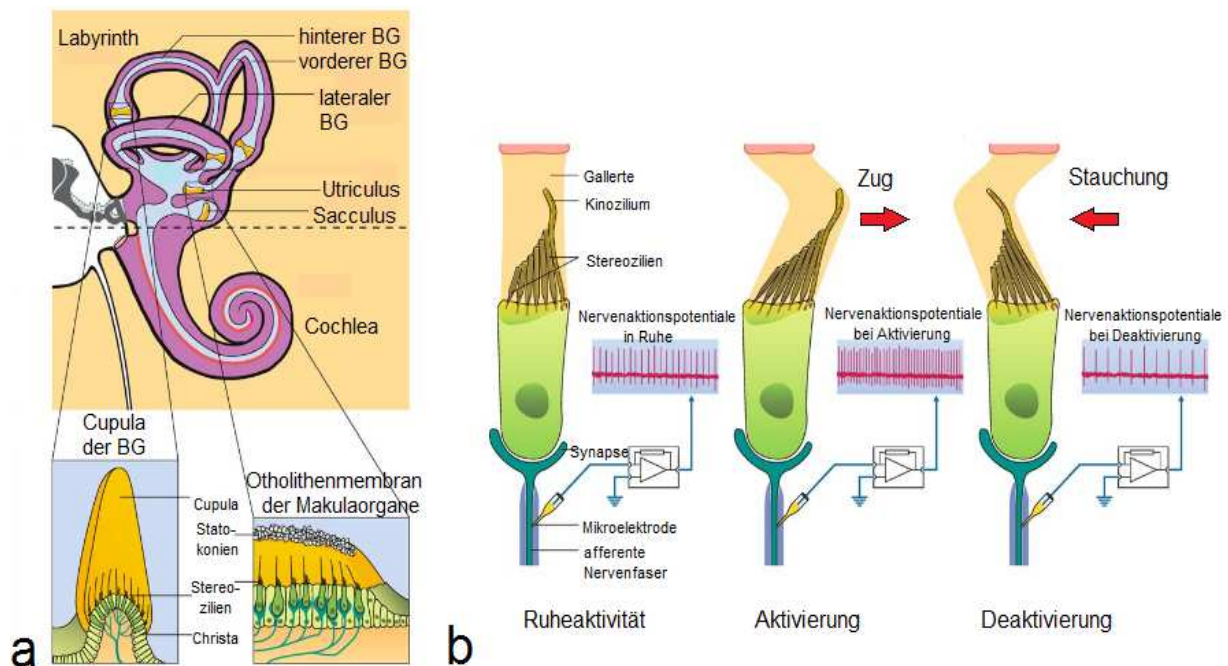


Abbildung 3: a) Lage und Aufbau der Sinneszellen in den Vestibularapparaten: Im knöchernen Labyrinth des Innenohrs, das mit Perilymphe (hier lila) gefüllt ist, liegt das membranöse, mit Endolymphe (hier hellblau) gefüllte Labyrinth. In den ampullären Erweiterungen am Ende der Bogengänge (BG) liegen die Drehbeschleunigungs-detectierenden Haarsinneszellen mit aufgelagerter Cupula, einer mucopolysaccharidhaltigen Gallertmasse. Die Makulaorgane zur Rezeption von Translationsbeschleunigungen liegen dagegen außerhalb der Bogengänge. Der Utriculus kommt im Endolymphraum distal des Crus commune der Bogengänge längs der horizontalen Ebene zum Liegen. Dazu senkrecht befindet sich der Sakkulus längs der vertikalen Ebene in einer weiteren Ausbuchtung des Endolymphraums. Die Haarsinneszellen der Makulaorgane liegen mit ihren Zellausläufern in der Otolithenmembran. Diese besitzt im Gegensatz zur Cupula der Bogengänge Statokonien, aufgelagerte Kalziumkarbonatkristalle, die für das andersartige Ansprechen der Makulaorgane auf Schwerkraftänderungen verantwortlich sind. **b) Generierungsmechanismen des Rezeptorpotentials durch mechanoelektrische Transduktion:** Zur Weiterleitung und Verarbeitung im zentralen vestibulären System muss ein externer, mechanischer Reiz des peripheren Gleichgewichtsystems in Form einer Aktionspotentialänderung der Ruheaktivität transformiert werden. Dies geschieht an der Schnittstelle zwischen den Haarsinneszellen und den Synapsen der afferenten Nervenendigungen des Nervus vestibularis. Die sinnesphysiologische, mechanische Grundlage besteht dabei in den Dichteunterschieden zwischen der Endolymphe im membranösen Labyrinth und der Perilymphe im knöchernen Labyrinth der Bogengänge beziehungsweise der Otolithenmembran der Makulaorgane. Diese Dichteunterschiede bewirken entsprechend dem Trägheitsprinzip eine zeitversetzte Bewegung dieser Massen zueinander bei Beschleunigungen. Dadurch kommt es je nach Bewegungsrichtung zu einer Abscherung der Sinneshaare innerhalb der Endolymphe bzw. der Otolithenmembran in Richtung des Kinoziliums oder von diesem weg. Dies bewirkt rein mechanisch eine Änderung der Offenheit der Transduktionskanäle zwischen den Stereozilien, die bereits während der Ruheaktivität der Vestibularorgane für einen gleichmäßigen, elektrochemisch bedingten KaliumEinstrom in die Zellen verantwortlich sind. Durch Zugwirkung an den Sinneshaaren bei Aktivierung des Bogengangs oder Makulaorgans kommt es folglich zu einem verstärkten KaliumEinstrom in die Sinneszelle. Eine entgegengesetzte Abscherung der Sinneshaare mit Stauchung der Stereozilien gegeneinander bewirkt dagegen eine geringere Offenheit der Transduktionskanäle und damit einen verminderten KaliumEinstrom. Die damit bedingten De- bzw. Repolarisationen der Sinneszellen resultieren letztendlich in einer vermehrten oder verminderten Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt im Vergleich zur Ruheaktivität. Damit können mehr oder weniger Nervenaktionspotentiale an der

postsynaptischen Membran des afferenten Neurons generiert werden, was eine Änderung der Aktionspotentialfrequenz zur Folge hat. Die Frequenz der Aktionspotentiale kodiert damit im zentralen vestibulären System die vermehrte oder verminderte Reizung eines Bogengangs bzw. Makulaorgans.

Zusammenfassend wird der physikalische Reiz „Beschleunigung“ beruhend auf anatomischen Gegebenheiten und dem auf Dichteunterschieden von Massen beruhenden Trägheitsprinzip über eine mechanische Strukturänderung der vestibulären Sinneszellen in ein beschleunigungsspezifisches elektrisches Signal umgewandelt.

[Quelle: Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindung des Menschen, Prof. Dr.Dr.h.c. Hans-Peter Zenner, Springer eBook, Heidelberg 1/2007]

Der gesamte sinnesphysiologische Vorgang wird als mechano-elektrische Transduktion bezeichnet, da aus dem physikalischen Reiz „Beschleunigung“ über mechanische Konformationsänderungen der Sinneszelle ein verändertes elektrisches Signal am afferenten Neuron generiert wird. Diese neuronale Information der jeweils angesprochenen Vestibularorgane in Form einer Bewegungs-spezifischen Aktionspotential-Frequenz bildet nach einer komplexen Integration dieser vestibulären Informationen im ZNS die Grundlage für unsere Lageerkennung im Raum und Bewegungskoordination.

Der Weg der vestibulären neuronalen Erregung führt zunächst über den Dendriten zum Ganglion vestibulare am Boden des Meatus acusticus internus, in welchem die Perikaryen des jeweils ersten afferenten Neurons somatotop gegliedert liegen. Vom Ganglion ausgehend bilden die myelinisierten Axone der bipolaren Nervenzellen den eigentlichen Nervus vestibularis, der gemeinsam mit dem Nervus cochlearis als achter Hirnnerv über den Kleinhirnbrückenwinkel in den Hirnstamm zieht.

2.1.2 Multimodale Funktion und subkortikale Anatomie der zentralen vestibulären Verarbeitung

Das zentrale vestibuläre System ist aufgrund der Integration multisensorischer Reize, insbesondere aus dem visuellen, somatosensorischen und akustischen System, und der oft sehr differenziert lokalisierten neuroanatomischen Korrelate, die auf subkortikaler Ebene im Folgenden erläutert werden, sehr komplex.

Dies erklärt sich aus der Vielzahl der sensomotorischen Funktionen, die das zentrale Gleichgewichtssystem innehat. Diese umfassen fundamentale Funktionen wie die Initiierung der reflektorischen Kontrolle zur Blick-, Kopf- und Körperpositionsstabilisierung im dreidimensionalen Raum, die Eigenbewegungswahrnehmung und Kontrolle von Willkürbewegungen bis hin zu höheren kognitiven Leistungen wie das räumliche Gedächtnis und unsere Orientierung und Navigation im dreidimensionalen

Raum (Dieterich und Brandt 2015).

Hinsichtlich der posturalen Stabilität und Bewegungskoordination spielen neben den Informationen aus dem peripheren vestibulären System insbesondere visuelle und propriozeptive Reize, aber auch weitere somatosensorische und akustische Sinneseindrücke eine wichtige Rolle (St George und Fitzpatrick 2011).

Die Bedeutung der Integration multimodaler Sinnesreize für eine adäquate Motorik und Statik lässt sich auch anhand gut untersuchter Reflexe aufzeigen (Hobson und Scheibel 1980). Ein gutes Beispiel für die Bedeutung der Interaktion zwischen visuellem und vestibulärem System ist der oft klinisch mittels des Kopfpulstests geprüfte vestibulookuläre Reflex, der die retinale Abbildung der Umgebung weitestgehend im Zentrum der Fovea stabilisiert (Halmagyi und Curthoys 1988). Der Mechanismus dafür besteht darin, dass während einer Kopfbewegung reflektorisch dazu kompensatorische Augenbewegungen gleicher Geschwindigkeit und Amplitude in die entgegengesetzte Richtung ausgelöst werden, was in Summe zu einer Bildstabilisierung auf der Retina führt (Strupp und Brandt 1997). Das klinische Phänomen des Nystagmus, einer rhythmischen, unkontrollierbaren Augenbewegung, die aus einer schnellen und einer langsamen Richtungs-Komponente besteht, wird ebenso durch einen vestibulookulären Reflex verursacht. Der optokinetische Nystagmus ist ein Beispiel für die grundsätzlich physiologische Funktion dieses Phänomens. Er entsteht bei kontinuierlichen Bewegungen der Umwelt, wie etwa beim Blick aus einem fahrenden Zug wahrgenommen, mit einer Winkelgeschwindigkeit über 5°/sec gegenüber der entgegengesetzt bewegten Fovea. Die reflektorische Gegenbewegung der Augen verhindert dabei eine sonst resultierende Unschärfe der Abbildung der Umgebung (Scherer 2013).

Vestibulospinal-gesteuerte statische Steh- und statokinetische Stellreflexe bewirken eine muskuläre Stabilisierung des Kopfes und des restlichen Körpers gegenüber den sich verändernden Schwerkraftverhältnissen (Brandt 2013). Ziel der posturalen Stabilität ist die Aufrechterhaltung der Kopf- und Körperposition, das scharfe Sehen und die Verhinderung eines Sturzes.

Die erste zentrale Station für die Integration der multimodalen, vestibulär-relevanten Sinnesinformationen stellen die vestibulären Hirnnervenkerne dar, die paarig in der Rautengrube des rostralen Hirnstamms liegen. Hinsichtlich ihrer Zytoarchitektur und Lage werden diese in die Nuclei vestibulares superior (Bechterew'scher Kern),

inferior (Roller'scher Kern), medialis (Schwalbe'scher Kern) und lateralis (Deiter'scher Kern) eingeteilt, was schon frühzeitig in zahlreichen tierexperimentellen Studien, unter anderem an Affen, Katzen und Kaninchen, dargestellt werden konnte (Brodal 1984, Brodal und Pompeiano 1957, Epema et al. 1988). Anhand zytomorphologischer Analysen kann jedoch auch von einer derartigen Aufteilung der Vestibulariskerne im menschlichen Hirnstamm ausgegangen werden (Suarez et al. 1997). Im erweiterten Sinn kann man zu den vestibulären Verarbeitungsgebieten noch die y-Gruppe in der Medulla oblongata nahe des Vestibulariskerns oberhalb des Pedunculus cerebelli inferior sowie den Nucleus interstitialis Cajal (INC), dessen große neuronale Zellen im oberen Mittelhirn liegen und für die Integrationen von vertikalen und torsionellen Bewegungen zuständig sind, zählen (Fukushima 1987, Goldberg 2012).

Die multimodalen Verbindungen der Nuclei vestibulares selbst sollen im Folgenden in der Zusammenschau tierexperimenteller Erkenntnisse und anatomischer Studien am Menschen kurz dargestellt werden (Büttner-Ennever 1992, Büttner-Ennever 1999, Goldberg 2012).

Die Afferenzen des Nucleus vestibularis lateralis stammen überwiegend aus dem Kleinhirn und weisen wohl tatsächlich keine Verbindungen zum peripheren Vestibularapparat auf (Korte und Friedrich 1979). Dieser stellt den Ursprung für den jeweils ipsilateralen Tractus vestibulospinalis lateralis dar, der eine verstärkte Aktivierung der ipsilateralen Extensoren sowie der Nacken- und Rumpfmuskulatur bewirkt und die jeweiligen Antagonisten inhibiert (Holstege 1988).

Der inferiore Vestibulariskern projiziert insbesondere in das Vestibulocerebellum, die Formatio reticularis sowie die inferioren Oliven und gibt rostrale Efferenzen für die ipsilateralen und kaudalen Fasern des kontralateralen Tractus vestibulospinalis medialis ab.

Der kaudale, parvozelluläre Teil des Nucleus vestibularis medialis sendet Efferenzen über den Tractus vestibulospinalis medialis ins zervikothorakale Rückenmark. Mit seinen rostral gelegenen, magnozellulären Neuronen projiziert er dagegen über den Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) in die Formatio reticularis und das Kleinhirn (Büttner-Ennever und Gerrits 2004). Die Verbindungen des medialen Vestibulariskerns sind demzufolge essenziell für die Koordination von Kopf- und Augenbewegungen sowie den vestibulookulären Reflex.

Der Nucleus vestibularis superior weist als einziger Vestibulariskern keine spinalen

Projektionen auf (Büttner-Ennever 1992). Allerdings bestehen zahlreiche afferente und efferente Verbindungen zwischen diesem und dem zerebellären Flocculus, Nodus und der Uvula. Insbesondere die Projektionen aus und in den Flocculus sowie die über das mediale Längsbündel (MLF) laufenden Efferenzen zu den okulomotorischen Kernen sind dabei essenziell für den vestibulookulären Reflex (Lisberger 1988).

Auf Ebene der Nuclei vestibulares findet demzufolge neben dem vestibulookulären Reflex eine Integration mit dem visuellen System auf Hirnstammebene und mit dem somatosensorischen System über spinale Projektionen statt (siehe *Abbildung 4*).

Synopsis 6: Zentrale Gleichgewichtsbahnen

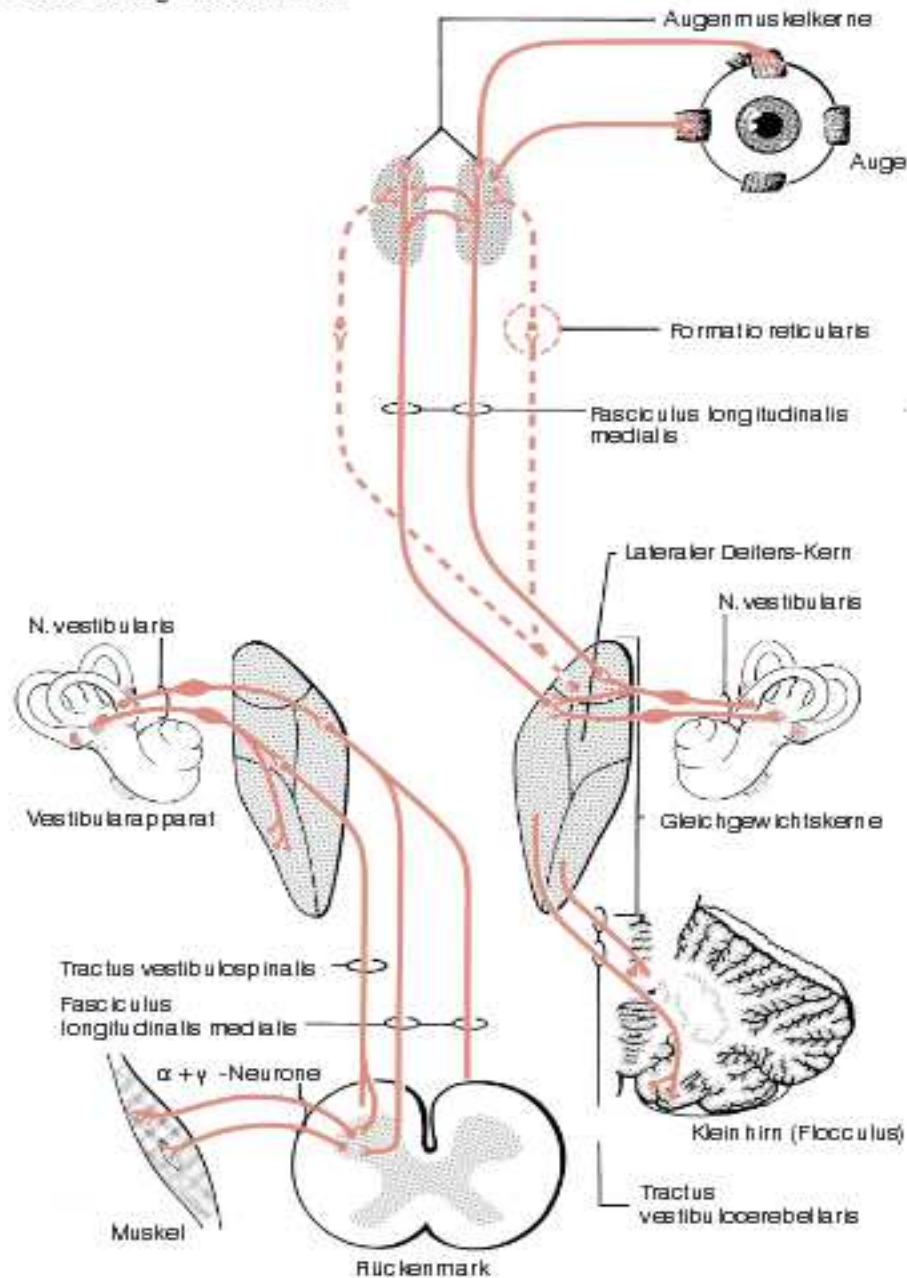


Abbildung 4: Orientierender Überblick über die multimodale Integration des subkortikalen Gleichgewichtssystems: Die wichtigsten Verbindungen der Nuclei vestibulares auf subkortikaler und Rückenmarksebene lassen sich durch die überlebenswichtigen vestibulospinalen und vestibulookulären Reflexe erklären, die bei Störung der Balance mit drohendem Sturzereignis eine sofortige Korrektur an plötzliche Umweltveränderungen ermöglichen. Demzufolge findet vorwiegend eine Integration mit dem visuellen System auf Hirnstammebene und mit dem somatosensorischen System über spinale Projektionen statt. Letztere verlaufen über den Tractus vestibulospinalis medialis und lateralis. Sie vermitteln Steh- und Stellreflexe, die über Verbindungen mit den Alpha- und Gamma-Motoneuronen den Muskeltonus der jeweiligen agonistischen und antagonistischen Muskelgruppen im Verhältnis zu Veränderungen der Umwelt regulieren. Für die reflektorische Blickstabilisierung und die allgemeine Koordination der Augenbewegungen relativ zu Kopfbewegungen laufen die wichtigsten Verbindungen über den Fasciculus longitudinalis medialis zu den okulomotorischen Kernen sowie zur mesenzephalen und präpontinen Formatio reticularis. Die wichtigste vestibulocerebelläre Verbindung für vestibulookuläre Reflexe besteht über den Tractus vestibulocerebellaris mit dem Flocculus des Kleinhirns.

Betrachtet man die aufsteigenden Bahnen aus den Nuclei vestibulares zum „vestibulären Kortex“ wird dabei auch die „Wächterfunktion“ des Thalamus im Sinne einer Regulierung der kortikalen Integration und Wahrnehmung sensorischer Informationen deutlich. Neben den thalamischen Verbindungen zum Kortex, deren Funktion vorwiegend in der Vermittlung kortikal gesteuerter Motorik sowie der Raum- und Selbstwahrnehmung besteht, besitzen jedoch auch die vestibulären Verbindungen zu okulomotorischen Kortexarealen einen hohen funktionellen Stellenwert, der sich in der neuroanatomischen Organisation des zentralen Gleichgewichtssystems widerspiegelt. So gelten aufgrund der Ergebnisse anatomischer Tracer-Injektions- und elektrophysiologischer Studien an Tieren vier aufsteigende Trakte als neuronal-strukturelles Korrelat für die Informationsvermittlung des zentralen Gleichgewichtssystems an kortikale Areale und okulomotorische Zentren als gesichert (Zwergal et al. 2009):

Der vorwiegend aus dem medialen magnozellulären und superioren Vestibulariskernen entspringende mediale longitudinale Faszikel (MLF) stellt die wesentliche bilaterale Verbindung zwischen den vertikal-liegenden Bogengängen, dem Nucleus interstitialis Cajal (INC) und den Augenmuskelkernen des dritten und vierten Hirnnerven im mesencephalen Tegmentum dar (Uchino et al. 1981). Seine Funktion scheint damit zum einen als Teil des aufgrund der kurzen Antwortlatenz propagierten 3-Neuronen-Reflexbogen in der Vermittlung des VOR zu bestehen (Maas et al. 1989). Der Nachweis weiterer Verbindungen des MLF zum Thalamus an der Ratte lässt außerdem eine zusätzliche funktionelle Bedeutung für höhere vestibuläre Funktionen wie die Raumwahrnehmung vermuten (Shiroyama et al. 1999).

Der Deiter'sche Trakt liegt lateral des MLF und führt neuronale Fasern aus dem vorwiegend ipsilateralen medialen und superioren Vestibulariskern sowie dem Nucleus präpositus hypoglossi. Die Zielstrukturen der neuronalen Verbindung bei der Katze sind dabei zum einen die ipsilateralen zentralen und ventrolateralen Kerngruppen des Thalamus (Maciewicz et al. 1982). Darüber hinaus scheint auch dieser Trakt zum ipsilateralen inferioren und medialen Okulomotoriuskern sowie zum Nucleus Edinger-Westphal zu projizieren (Zwergal, Strupp et al. 2009).

Der zentrale ventrale tegmentale Trakt (CVTT) führt die Fasern des kontralateralen anterioren Bogengangs aus dem superioren Vestibulariskern zu Augenmuskelkernen, deren Exzitiation eine Bewegung des kontralateralen Augapfels nach oben bewirkt (Uchino et al. 1994). Darüber hinaus konnten mittels Tracerinjektionen am

Affen auch für diesen Trakt thalamische Projektionen nachgewiesen werden (Lang et al. 1979).

Der in der internationalen wissenschaftlichen Literatur als *Brachium conjunctivum* bezeichnete *Pedunculus cerebelli superior* enthält vorwiegend Fasern aus dem dorsalen *Nucleus vestibularis superior* und *Nucleus fastiguus* des Kleinhirns, über die er zum jeweils kontralateralen Okulomotoriuskerngebiet projiziert (Yamamoto et al. 1978). Als Verbindung zwischen dem vorderen Bogengang und dem *Nucleus oculomotorius* der Gegenseite ist die Bedeutung dieses Trakts auch in Bezug auf den vestibulookulären Reflex nicht zu unterschätzen (Highstein und Reisine 1979).

Als fünfter aufsteigender Trakt des zentralen vestibulären Systems wird der ipsilaterale thalamische Trakt diskutiert. Dieser wurde zunächst in einer klinischen Läsionsstudie vermutet und konnte im Anschluss daran mittels Tracerinjektionen als schmaler neben oder im medialen Lemniskus verlaufenden Pfad am Primaten dargestellt werden (Zwergal et al. 2008). Die Wissenschaftler gehen davon aus, dass dieser Trakt zum posterolateralen Thalamus projiziert, obwohl diese Verbindung bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Die funktionelle Bedeutung des ipsilateralen thalamischen Trakts als mögliches Korrelat eines 3-Neuronen-vestibulokortikalen Trakts könnte in der raschen Vermittlung von Informationen der Kopf- und Körperbewegungen an den „vestibulären Kortex“ bestehen.

Um die Übertragbarkeit dieser tierexperimentellen Erkenntnisse auf das zentrale vestibuläre System des Menschen zu überprüfen und die noch geringen wissenschaftlichen Kenntnisse darüber zu erweitern, nutzen Wissenschaftler insbesondere das strukturelle diffusions-gewichtete (DTI) und funktionelle MRT (fMRT). Mithilfe dessen wird unter anderem auch beim Menschen die Existenz von fünf bilateral-verlaufenden Trakten propagiert, die „strickleiterartig“-kreuzend von den Nuclei vestibulares zum vestibulären Kortex ziehen (Kirsch et al. 2016). Der Studie zufolge ziehen vier Trakte über thalamische Kerne zum Kortex, was die Relaisfunktion dessen als integrative „Schaltstelle“ zu verdeutlichen scheint (Behrens et al. 2003, Lang, Büttner-Ennever et al. 1979). Ein Pfad verläuft dagegen am Thalamus vorbei zur Hirnrinde der Inselregion. Hinweise auf einen Pfad, der ohne thalamische Integration direkt in den Kortex projiziert, finden sich auch in weiteren klinischen und tierexperimentellen Studien. So konnten bereits an der Katze mittels Tracer-Injektionen und elektrophysiologischen Reizen ein 3-Neuronen-umfassender

Trakt dargestellt werden, der außerhalb des Thalamus von den vestibulären Kernen zum Kortex verläuft (Blum et al. 1979). Auch am Menschen weisen Ergebnisse einer Positronenemissionstomographie (PET)-Studie an Patienten mit unilateralem Thalamusinfarkt darauf hin, dass bei einseitiger kalorischer Reizung auf der betroffenen Seite auch unabhängig von dessen – Infarkt-bedingt ausgefallener – Relaisfunktion vestibuläre Pfade eine ipsilaterale Steigerung der Kortexaktivität im unteren Teil des Inselkortex bewirken können (Dieterich et al. 2005).

Von den vier weiteren in der DTI-/fMRT-Studie identifizierten Trakten verlaufen zwei ungekreuzt zum ipsilateralen „vestibulären Kortex“ (siehe *Abbildung 5 a, b*). Von den zum kontralateralen Kortex verlaufenden zwei Trakten kreuzt einer bereits auf der Höhe der Pons, der andere auf Mittelhirn-Ebene (siehe *Abbildung 5 c, d*). Die „vestibuläre Strickleiter“ der beschriebenen MRT-Studie ergibt sich somit aus den fünf bilateral ascendierenden Pfaden und den „Sprossen“ der kreuzenden Fasern auf Vestibulariskern-, Pons-, Mittelhirn- und Kortexebe (siehe *Abbildung 5e; f; g*).

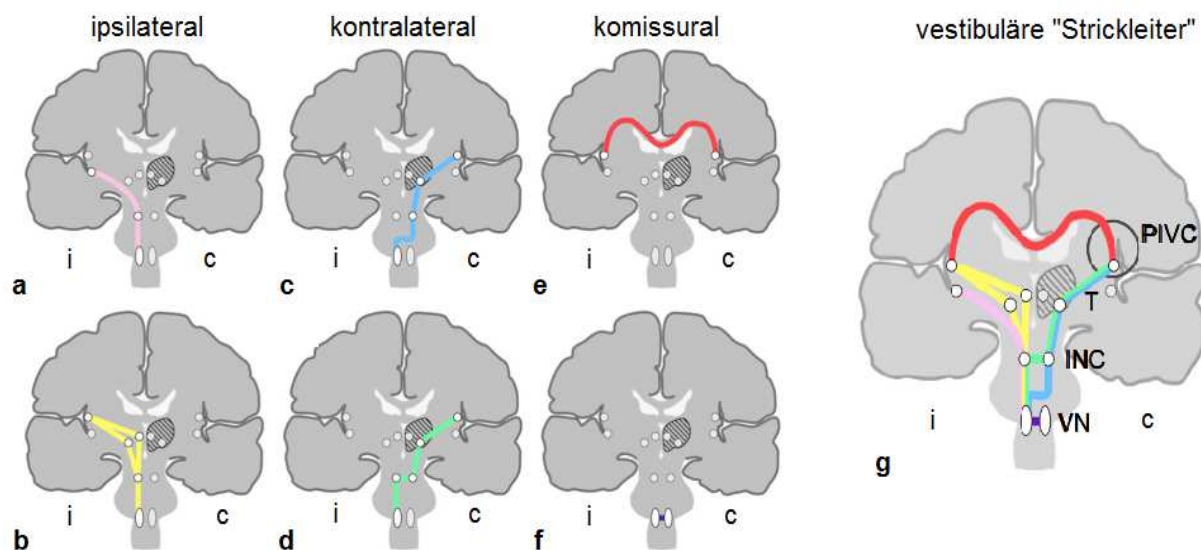


Abbildung 5: Schematischer Überblick der subkortikalen und kortikalen vestibulären Pfade (adaptiert nach der DTI-/fMRT-Studie von Kirsch, Keeser et al. 2016): Ursprungsort der Pfade sind jeweils die kaudal in der Pons gelegenen Nuclei vestibulares (VN) auf der ipsilateralen (i) und kontralateralen (c) Seite. Kranial davon ist als mesencephale Integrationsstation der Nucleus interstitialis Cajal (INC) dargestellt. Der schraffierte Bereich markiert jeweils den linken Thalamus (T) mit der bilateral dargestellten paramedianen und posterolateralen Kerngruppe. Auf kortikaler Ebene stellt der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC) die Zielregion der Projektionen dar. **a** Ipsilateral zum PIVC verlaufender direkter Pfad ohne thalamische Relaisstation; **b** Ipsilateral zum PIVC verlaufende indirekte Pfade mit paramedianer und posterolateraler Thalamusprojektion; **c** Kontralateral zum PIVC verlaufender indirekter Pfad mit pontiner Kreuzung; **d** Kontralateral zum PIVC verlaufender indirekter Pfad mit mesencephaler Kreuzung; **e** Kommissurale Verbindung der PIVC beider Hemisphären über das antero-kaudale Splenium des Corpus

callosum; f Kommissurale Verbindung der VN; *g* Zusammenfassende Darstellung der vestibulokortikalen Pfade und deren Verlauf als vestibuläre „Strickleiter“ mit vier Sprossen auf Ebene der VN, der Pons, des Mesencephalon und des Kortex.

Dabei liegt angesichts der subkortikalen Projektionsziele der Pfade die multisensorische integrative Abstimmung des vestibulären Systems auch oberhalb der Vestibulariskerne nahe. So bestehen Verbindungen unter anderem mit dem visuellen System über den Colliculus superior und mit dem akustischen System über den Nucleus olivaris superior und Colliculus inferior. Darüber hinaus fungieren die Nuclei pontis unter anderem als Schaltstelle zwischen Groß- und Kleinhirn, der pedunculo-pontine Nucleus spielt eine Rolle bei der Vermittlung von Willkürbewegungen und über den Nucleus gigantocellularis besteht eine Verbindung mit dem retikulären System, dessen Funktion unter anderem in der Regulation von Aufmerksamkeit und Motivation besteht. In Anbetracht des Faserverlaufs der Trakte des menschlichen zentralen Gleichgewichtssystems und deren integrativer Verbindungen lässt sich in Bezug auf die fünf tierexperimentell-bestätigten Pfade eine Korrelation der ipsilateralen Trakte mit dem Deiter'schen Trakt und der kontralateralen Trakte mit dem medialen longitudinalen Faszikel vermuten.

Die zentrale Rolle des Thalamus als sensorischer „Wächter“ und Integrator spiegelt sich hierbei auch für das vestibuläre Sinnessystem wider. Dabei ist es erstaunlich, dass trotz dessen essenzieller Integrationsfunktion keine Faserkreuzung auf thalamischer Ebene zu erfolgen scheint und stattdessen die Thalamuskernre rein ipsilateral zum „vestibulären Kortex“ projizieren. Für eine abgeglichenen, uniformen Raumwahrnehmung der bilateral erfassten und –verarbeiteten Informationen stellen sich demzufolge die vestibulären kortikalen Kommissuren, die im Splenium des Corpus callosum beim Menschen abgebildet werden konnten, als unabdinglich dar (Kirsch, Keiser et al. 2016). Anhand der Evidenz tierexperimenteller Studien und humaner Bildgebungs- und Läsionsstudien kann eine vestibuläre Aktivität zahlreicher thalamischer Kerne als erwiesen gelten, was die ursprünglich anhand tierexperimenteller und klinischer Erkenntnisse angenommene Begrenzung auf den posterolateralen Kernkomplex revidiert (Lopez und Blanke 2011). Dabei besteht jedoch noch kein wissenschaftlicher Konsens über die Funktion und Beteiligung der einzelnen thalamischen Kerngebiete.

Hinsichtlich der Erforschung vestibulär-aktiver Thalamusregionen am Menschen stützen sich die Wissenschaftler insbesondere auf klinische Läsionsstudien und funktionelle sowie hoch-auflösende strukturelle Bildgebung (Conrad et al. 2014).

Einige klinische Zeichen und Syndrome, die die Wahrnehmung der dreidimensionalen Umgebung und die Selbstwahrnehmung im Raum und damit höhere vestibuläre Funktionen betreffen, scheinen dabei charakteristisch für Thalamusläsionen zu sein. So zeigen Patienten mit posterolateralen oder paramedianen Läsionen eine isolierte Abweichung der subjektiven visuellen Vertikale (SVV) ohne begleitende Okulomotorik-Störungen, wie etwa eine vertikale Divergenz der Augen (englisch "skew deviation") oder eine darüber hinaus gehende Ocular-Tilt-Reaktion (OTR) (Brandt und Dieterich 1994, Dieterich und Brandt 1993). Letztere besteht definitionsgemäß aus einer skew deviation, einer kontraläsionalen Neigung des Kopfes zum tiefer-stehenden Auge und einer charakteristischen Augenverrollung und scheint insbesondere auf eine Läsion des Nucleus interstitialis Cajal bei Ischämien des rostralen Mesencephalons zurückzuführen zu sein (Dieterich und Brandt 1993). Die genaue Abgrenzung der vestibulären Funktion des Thalamus gegenüber der funktionellen Rolle der mesencephalen Kernen gestaltet sich jedoch je nach Ischämiegebiet des betroffenen Gefäßes schwierig (Conrad et al. 2014). Insbesondere die posterolateralen und paramedianen Thalamuskern können anhand der Evidenz der klinischen Präsentation bei Läsionen dieser Gebiete und ihres Ansprechens auf vestibuläre Stimulation in ihrer vestibulär-integrativen Funktion aber als weitgehend gesichert gelten. So zeigten diese Thalamuskerngebiete in einer fMRI-Studie an gesunden Rechtshändern im kritischen Vergleich des Ansprechens auf galvanisch-vestibuläre gegenüber galvanisch-kutaner Stimulation reizspezifische Aktivitätsänderungen, die zeitgleich mit denen vestibulär-aktiver Kortexarealen und der Kleinhirnhemisphären einhergingen (Bense et al. 2001). In einer klinischen Läsionsstudie an Patienten mit unterschiedlich lokalisierten akuten unilateralen Thalamusinfarkten zeigte sich bei 8 der 14 Patienten mit paramedianer Läsion sowie 11 von 17 Patienten mit posterolateralen Läsionen eine kontra- oder ipsiläsionale Abweichung der SVV (Dieterich und Brandt 1993). Medioventral-gelegene oder anteriore Infarkte äußerten sich dagegen ohne jegliche vestibuläre Funktionsstörung in der sagittalen (englisch „roll“-) Ebene, also ohne Abweichung der SVV.

2.1.3 Bisherige Erkenntnisse über den „vestibulären Kortex“

Trotz unzähliger tierexperimenteller Forschung und vestibulärer Stimulationsstudien am Menschen ist die Definition umschriebener vestibulär-aktiver Kortexareale sowie die Gewichtung dieser in Bezug auf deren funktionellen Stellenwert bei der kortikalen

Verarbeitung vestibulärer Informationen bislang nicht so eindeutig wie bei anderen Sinnessystemen. Obwohl mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronenemissionstomographie (PET), elektrischer Kortexreizungen bei Epilepsie-Patienten und körperlichen Untersuchungsbefunden von Gesunden und vestibulär Erkrankten auch am menschlichen Gehirn bereits zahlreiche vestibuläre Kortexareale identifiziert werden konnten, gibt es laut aktueller Lehrmeinung keinen „primären“ vestibulären Kortex (Brandt und Dieterich 1999, Chen, DeAngelis et al. 2010, Dieterich 2012, Fasold, von Brevern et al. 2002, Guldin und Grüsser 1998). Grund dafür ist die ausgeprägte multisensorische Integration der vestibulär-aktiven Kortexareale. Ein primärer Kortex ist jedoch dadurch definiert, dass dieser lediglich Afferenzen aus der „Umschaltstation“ des Thalamus oder direkt aus dem entsprechenden peripheren Sinnesorgan erhält und diese modalitätsspezifisch für das jeweilige Sinnessystem verarbeitet (Haus et al. 2006). Primäre Kortexareale zeigen darüber hinaus eine somatotope Gliederung, wie sie auch das Gleichgewichtssystem auf Hirnstamm-Ebene noch erkennen lässt (siehe 2.1.2). Anhand dieser Kriterien gelten die somatosensorischen Brodmann-Areale (BA) 3, 2 und 1 des Gyrus postcentralis, die visuelle BA 17 der Area striata um den Sulcus calcarinus des Okzipitalpols, die auditorische BA 41 der Gyri temporales transversi (Hessel'sche Querwindungen) und die BA 34 des temporalen Gyrus praepiriformis als primäre sensorische Kortizes. Die Kortexareale, die eine Aktivierung auf vestibuläre Reize zeigen, dürfen vorwiegend aufgrund ihrer Multimodalität jedoch nicht als primäre Projektionsfelder betrachtet werden, da sie bei verschiedenen Reizen (vestibulär, visuell, opto-kinetisch, somatosensorisch) aktiviert werden, wenn auch je nach Stimulus in unterschiedlichem Ausmaß. So zeigte die räumlich-zeitliche Analyse von vestibulären Antwortmustern während translationaler Bewegung bei Makaken einen graduellen Shift der zeitlichen Antwort um 100-150 ms zwischen den früher antwortenden Neuronen in der vestibulären Inselregion (PVC) und denen in der visuellen Temporalregion (MSTd) bei intermediärer Antwort in der VIP (Chen et al. 2011a). Diese graduelle Transformation zeitlicher Antwortmuster legt eine hierarchische Struktur in der Verarbeitung vestibulärer Informationen im Kortex nahe, bei der die Inselregion (PVC) dem peripher vestibulären Informationseingang deutlich näher ist als der MSTd. Dazu passend zeigten Neurone im PVC bei Makaken Referenzsysteme, die Kopf- und Körperbezogen waren, während die Neurone in der MSTd solche mit Augen- und Kopfbezug – aber nicht Körperbezug -

aufwiesen (Chen et al. 2013). Das bedeutet, dass die insulär-operkuläre Region mit dem PIVC die frühesten und stärksten vestibulären Informationen im Kortex erhält, also – im Vergleich zu anderen multisensorischen Arealen - dem peripher vestibulären Eingang am nächsten gelegen ist.

Die Basis für vestibuläre Stimulationsstudien am menschlichen Kortex bilden tierexperimentelle Erkenntnisse. Dabei dienen insbesondere die vestibulären Kortexareale von Primaten als wissenschaftlich etablierter Bezugspunkt für die Interpretation von Aktivierungsmustern am humanen Gehirn. In *Abbildung 6* sind diese Regionen schematisch dargestellt (6a) und in Bezug zu bisher identifizierten und diskutierten vestibulär-aktiven Arealen am menschlichen Kortex gesetzt (6b).

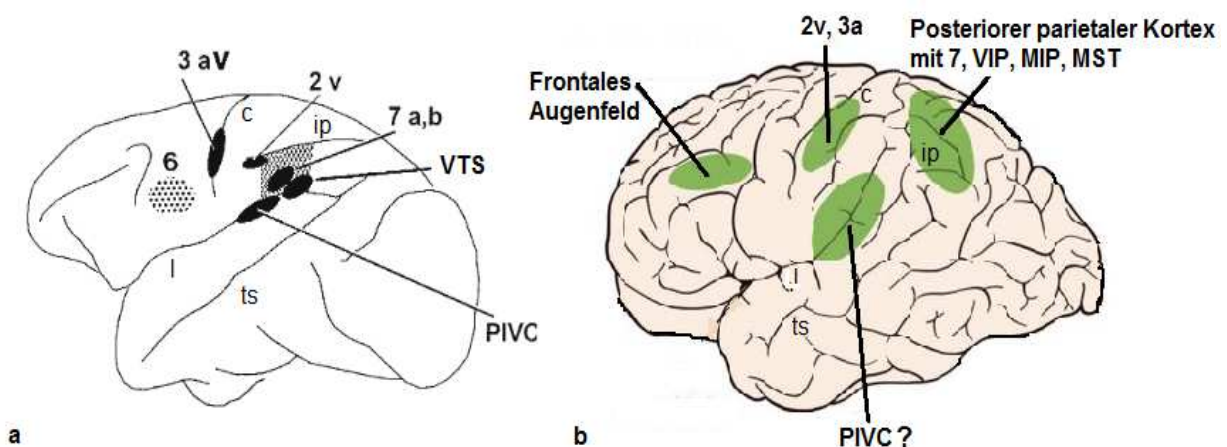


Abbildung 6: Schematische Gegenüberstellung vestibulär-aktiver Kortexareale am Primaten (a) und Menschen (b): a) Die elektrophysiologisch ermittelten vestibulär-aktiven Areale des Primatengehirns befinden sich zum einen an der Area 2v an der Spitze des Sulcus intraparietalis (ip) und der Area 3aV im Sulcus centralis (c), die eine vestibuläre Region innerhalb des somatosensorischen Kortex darstellt, der den Körperstamm und den Hals repräsentiert. Darüber hinaus erhalten der prä- und supplementär-motorische Kortex (Area 6), die Area 7 im inferioren Parietallappen (ip), die visuelle temporale sylvische Area (VTS) und der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC) in der Tiefe der hinteren Insel im Sulcus lateralis (l) vestibuläre Informationen.

b) Durch funktionelle Bildgebung ermittelte vestibuläre Kortexareale des Menschen sind die Area 2v am Übergang zwischen intraparietalem und postcentralen Sulcus und die Area 3v des primären sensomotorischen Kortex. Der posteriore parietale Kortex zeigt Aktivierungen auf vestibuläre Reize in der Area 7, der ventralen intraparietalen Area (VIP), der medialen intraparietalen Area (MIP) und der medialen superio-temporalen Area (MST). Der humane PIVC könnte bezüglich der Aktivierungsmuster im Bereich der hinteren Insel oder der zytoarchitektonischen Area OP2 des Operculums am temporoparietalen Übergang zu liegen. Des Weiteren erhalten das frontale Augenfeld (Area 8) und die Area 6 vestibuläre Informationen, was für die Bewegungskoordination unabdingbar erscheint. Die Darstellung der vestibulären Kortexareale am menschlichen Gehirn erfolgt aufgrund eines nach wie vor fehlenden wissenschaftlichen Konsenses bewusst nicht differenzierter.

[Quellen: a) Marianne Dieterich in *Vestibuläres System und Störungen der vestibulären Raumorientierung*, Karnath und Trier, Springer eBook, Jan 1, 2006, S.197; b) Angelaki D, Dickman JD, *The Vestibular system*, <http://nobaproject.com/modules/the-vestibular-system>]

Bei Betrachtung des „vestibulären Kortex“ wird abermals deutlich, dass die Funktion des Gleichgewichtssystems einer ständigen Integration der Informationen anderer Sinnessysteme bedarf, um eine optimale Anpassung an sich ständig verändernde Umweltbedingungen zu gewährleisten (Andersen et al. 1997). Der Großteil der Abstimmungen erfolgt dabei mit dem visuellen und somatosensorischen System. Dies erklärt die Ausprägung der multisensorischen kortikalen Verbindungen.

So konnten durch multimodale Stimulationen in elektrophysiologischen Studien am Makaken vestibulär-aktive Neurone in folgenden Kortexarealen lokalisiert werden: bei optokinetischer und natürlicher vestibulärer Reizung in der Area 2v an der Spitze des Sulcus intraparietalis, bei vestibulärer und somatosensorischer Stimulation in der Area 3aV, einer vestibulären Region innerhalb des somatosensorischen Kortex, bei vestibulookulärer Reizung in der Area 7 des inferioren Parietallappens und bei vestibulärer, somatosensorischer und visueller Stimulation im parieto-insulären vestibulären Kortex (PIVC) (Grüsser et al. 1990). Hinsichtlich der Hierarchie der vestibulären Kortexgebiete stellte 1998 ein am Primaten entwickeltes Konzept den sogenannten parieto-insulären vestibulären Kortex (PIVC) am hinteren Inselpol als Integrationsmittelpunkt der unterschiedlichen multisensorischen Kortexareale als sogenannte „core area“ in den Vordergrund (Guldin und Grüsser 1998). Dieses Areal war bereits 1990 mittels anatomischer und elektrophysiologischer Untersuchungen identifiziert worden (Grüsser, Pause et al. 1990).

Am menschlichen Kortex bestehen vestibuläre Verbindungen insbesondere zwischen der hinteren Inselregion bzw. dem parietalen Operculum und der angrenzenden parietalen Brodmann-Area 40 sowie den Areae 2v und 3av des somatosensorischen Kortex. Aber auch Projektionen mit dem posterioren parietalen Kortex, darunter die Area 7 im unteren Parietallappen, sowie der ventralen (VIP) und medialen intraparietalen posterioren Area (MIP) und der medialen superioren temporalen Area (MST) liegen vor. Die Neurone der VIP scheinen hier vor allem bei der Ortskodierung eine Rolle zu spielen. Die multisensorischen Neurone der MIP und MST reagieren hingegen insbesondere auf visuelle Reize und Reize aus dem peripheren Gleichgewichtssystem bei der Körper- und Kopfbewegung (Gu, DeAngelis et al. 2007).

In den letzten Jahren wurde in zahlreichen Stimationsstudien mittels fMRT und PET die Übertragbarkeit des oben genannten PIVC-Konzepts auf den menschlichen Kortex überprüft. Als Stimationsmethoden des vestibulären Systems wurden dabei

vor allem die Kalorik, bei der mittels Kalt- und Warmwasserspülungen der horizontale Bogengang gereizt wird, die Galvanik, bei der der N. vestibularis elektrisch gereizt wird, sowie akustische Reize wie Klicklaute oder Tonbursts zur Stimulation der Otolithen genutzt. Eine 2012 veröffentlichte Metaanalyse, die 352 Aktivierungsmuster aus 16 Studien betrachtete, definierte als vestibulär-relevante Kortexareale die temporale visuelle Sylvische Fissur, die Inselregion, den retroinsulären Kortex (Ri), das fronto-parietale Operculum (OP2), den Gyrus temporalis superior sowie das Cingulum (Lopez, Blanke et al. 2012). Der vorher genannten Primaten-Studie entspricht dabei bezüglich der Lokalisation und übergeordneten Stellung des PIVC die Beobachtung, dass nur die hintere Inselregion des menschlichen Kortex auf alle Arten der Reizung eine Signalerhöhung zeigt (siehe *Abbildung 7*).

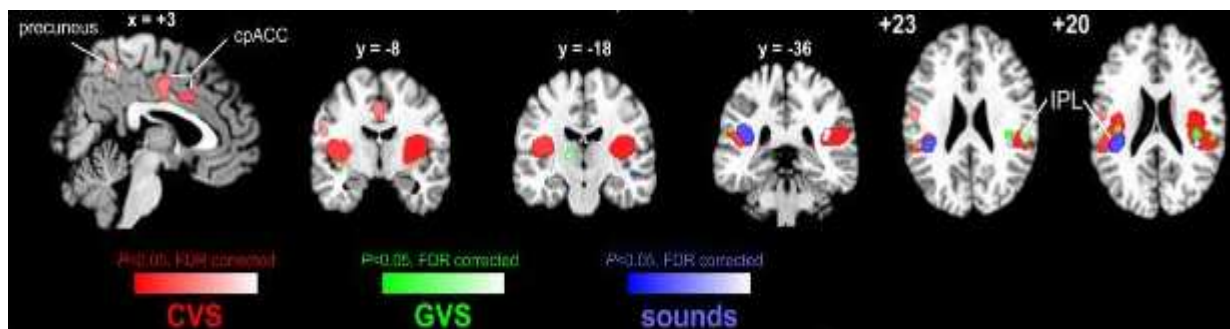


Abbildung 7: fMRT aktiver Kortexareale bei unterschiedlicher Reizung (CVS= Kalorik, GVS= Galvanik, sounds= Klicklaute und Tonbursts): Die Abbildung zeigt ausgewählte Schnittebenen des aktivierten Kortex. Dabei rufen die CVS die räumlich größte Kortexaktivierung, die GVS die differenzierteste Verteilung der Aktivierung und die akustischen Reize die geringste Aktivierung hervor. Interessant erscheint dabei insbesondere das Ansprechen einzelner vestibulär-aktiver Kortexareale auf unterschiedliche vestibuläre Stimuli. Ein solches zeigt der retroinsuläre Kortex zwischen dem inferioren parietalen Lobulus (IPL) und dem superioren temporalen Gyrus. Diese Region liegt direkt unterhalb der Area OP1 und OP2 des Operculum und zeigt als einziges Areal eine Aktivierung auf alle Stimulationsarten. Darüber hinaus zeigen die linke hintere und vordere Inselregion sowie die OP2 beider Seiten Aktivierungsmuster auf CVS und GVS.

[Quelle: (Lopez, Blanke et al. 2012)]

Eine weitere Bestätigung dieser Lokalisation als humaner PIVC besteht in Anbetracht der sonst sehr multisensorisch-geprägten Kortexaktivierung der identifizierten Areale in folgender Beobachtung: Bei rein visueller, optokinetischer Reizung unter Ausschluss eines dadurch ausgelösten Gefühls von Eigenbewegung erfolgt eine Deaktivierung der hinteren Inselregion aus deren Ruhelage. Der präfrontale Kortex und visuelle Kortexareale zeigten dagegen bei visueller Reizung eine Signalsteigerung. Umgekehrt wurde eine Zunahme der Aktivierung der als PIVC-propagierten hinteren Inselregion bei vestibulärer kalorischer Reizung und eine

gleichzeitige Signalmindering in den visuell-aktiven Kortexarealen BA 17, 18 und 19 ausgelöst. Dieses Phänomen fußt auf dem bereits weit etablierten Konzept der reziproken Hemmung sensorischer Systeme und der daraus resultierenden temporären Dominanz eines Systems bei zwei stark interagierenden (vestibulären und visuellen) Systemen (Brandt et al. 1998, Brandt et al. 2002, Della-Justina et al. 2015, Deutschländer et al. 2002). Das Konzept bietet dabei bei gleichzeitigem visuellem und vestibulärem Input den Vorteil einer sensorischen Fokussierung auf die abhängig von der Situation wichtigere sensorische Information. Durch diese „sensorische Gewichtung“ soll außerdem im Falle inkongruenter Informationen eine mögliche Fehlkoordinierung dieser sensorischen Systeme untereinander verhindert werden. Darüber hinaus könnte es auch für eine abgleichende interhemisphärische Informationsverarbeitung bei widersprüchlichen Wahrnehmungen zwischen den bilateralen rezeptiven Sinnesorganen des peripheren visuellen bzw. vestibulären Systems fungieren wie die Aktivierungsmuster einer fMRT-Studie bei visueller Halbfeldstimulation nahe legen (Brandt, Glasauer et al. 2002). Insgesamt stützen die ermittelten Änderungen der Aktivierungsmuster und deren Lokalisationen bei uni- und bimodaler visueller und vestibulärer Stimulation die These, dass die hintere Inselregion das Äquivalent des menschlichen Gehirns zum PIVC des Primaten darstellt (Bense et al. 2005, Dieterich et al. 2003).

Eine weitere ebenfalls 2012 durchgeführte Metaanalyse vestibulärer Aktivierungsstudien zeigt als gemeinsames Areal die zytoarchitektonische Area OP2 des Operculums auf und interpretiert dies als PIVC des Menschen (siehe *Abbildung 8c*). Als möglichen Grund für die Propagierung der hinteren Inselregion als solchen wird die stereotaktische Unsicherheit bei der Zuordnung aktivierter Kortexareale in der funktionellen Bildgebung zu deren Lagetiefe genannt (zu Eulenburg, Caspers et al. 2012).

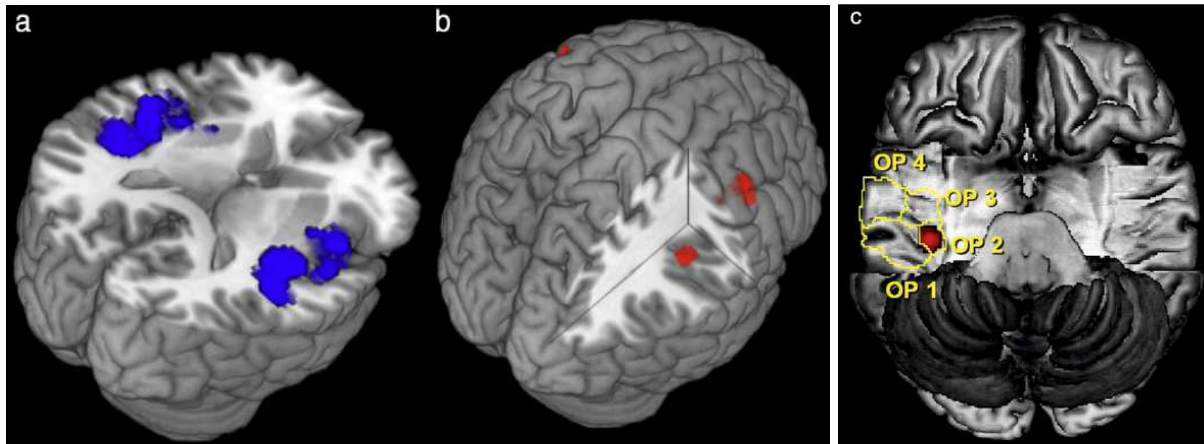


Abbildung 8: Darstellung der kortikalen Aktivierung im fMRT auf kalorische (a, blau) und nicht-kalorische, d.h. galvanische oder akustische, (b, rot) Reizung des peripheren Vestibularapparats sowie Darstellung der Lage der Konvergenzarea in Bezug auf die Zytoarchitektur des parietalen Operculum (c): a) Bei kalorischer Reizung zeigt sich eine Aktivierung der hinteren und vorderen Inselregion der rechten Hemisphäre sowie der zentralen Inselregion links. Darüber hinaus erfolgt eine rechtsseitige Aktivierung der OP1 des parietalen Operculum sowie des mittleren Cingulums. b) Bilaterale Aktivierung des dorsalen prämotorischen Kortex auf nicht-kalorische Reizung. c) Das Kortexareal, das anhand der Konvergenzanalysen unabhängig von der Reizart und Lokalisation aktiviert wird, projiziert sich auf die zytoarchitektonische OP2 der rechten Hemisphäre.
 [Quelle: (zu Eulenburg, Caspers et al. 2012)]

Die Studie analysierte die Ergebnisse 28 funktioneller Bildgebungsstudien bei galvanischer, kalorischer oder akustisch-otolithischer Reizung hinsichtlich der Konvergenz der Kortexaktivierung auf die unterschiedlichen vestibulären Stimuli. Dabei wies die OP2 eine umfassende Konnektivität zu allen weiteren als vestibulär-aktiv identifizierten Kortexareale auf und schien darüber hinaus eine bisher nicht beobachtete reizspezifische Aktivierung auf rein vestibuläre Stimuli zu zeigen. Die Signalsteigerung des Areals des parietalen Operculum erfolgt zudem unabhängig von der Reizart und Lokalisation der peripheren Vestibularisreizung. Im Gegensatz dazu bestanden signifikante Unterschiede zwischen der Aktivierung weiterer vestibulärer Kortexareale auf kalorische und nicht-kalorische Reizung (siehe *Abbildung 8a; b*) sowie interhemisphärische Aktivierungsdifferenzen in Abhängigkeit von der rechts- oder linksseitigen Stimulation des peripheren Vestibularapparats.

Eine stimulations- und seitenabhängige Hemisphärendominanz wurde auch in einer 2003 durchgeführten PET-Studie mit aktiviertem Wasser bei einseitiger kalorischer Reizung des peripheren Vestibularapparats bei Rechts- und Linkshändern beobachtet (Dieterich et al. 2003). Diese erzeugte dabei zwar stets eine bilaterale Kortexaktivierung, die Intensität dieser schien jedoch von der Händigkeit des Probanden und der Lokalisation (rechtes/linkes Ohr) der aktuellen Reizung abzuhängen. So zeigte sich die Aktivierung jeweils ausgeprägter in der nicht-

dominanten Hemisphäre und bei ipsilateraler Reizung des Vestibularapparats (Dieterich et al. 2003). Eine fMRI-Studie, die diese Beobachtungen mittels vestibulär-evozierter myogener Potenziale (VEMPs) an Linkshändern untersuchte, konnte dabei die Auswirkungen der Ipsilateralität des Stimulus und der Hemisphären-dominanz reproduzieren und darüber hinaus für Otolithenreize genauer lokalisieren (Janzen et al. 2008). So zeigte sich bei ipsilateraler Stimulation die signifikante Aktivitätserhöhung über dem inferioren temporo-parietalen Kortex. Über den superioren temporo-parietalen Kortexarealen konnte dagegen erneut eine Dominanz der nicht-dominanten, also in diesem Fall linken Hemisphäre, festgestellt werden. Auch bei galvanischer Stimulation des Vestibularnerven brachte eine aktuellere Studie über die Interaktion des kortikalen somatosensorischen und vestibulären Systems bei ausschließlich Rechtshändern Hinweise auf eine verstärkte Interaktion innerhalb der rechten und damit nicht-dominanten hinteren Inselregion (Hashimoto et al. 2013). In tierexperimentellen Studien liegen kaum Erkenntnisse über eine Lateralisierung vestibulärer Kortexareale vor. Eine micro-PET-Pionierstudie an Ratten konnte überraschenderweise eine stark signifikante linkshemisphärische Dominanz des vestibulären kortikalen Systems darstellen, die unabhängig von der getesteten "Händigkeit" der Tiere war (Best et al. 2014). Auch wenn dies nicht den Studienergebnissen über vestibuläre Hemisphärendominanz am menschlichen Gehirn entspricht, fanden sich abermals Hinweise auf eine Lateralisierung der kortikalen vestibulären Verarbeitung (Best et al. 2014).

Einen weiteren interessanten Forschungsansatz stellen Studienergebnisse hinsichtlich der immer weiter in den Fokus rückenden humanen Area CSv als vestibulär-aktives Kortexareal dar (Ertl et al. 2017, Smith et al. 2018, Smith et al. 2012). Im Gegensatz zu allen anderen vestibulären Kortexarealen, deren Entdeckung in der tierexperimentellen Forschung begründet liegt, scheint deren Darstellung als funktionelles Areal des vestibulären Kortex zuerst am menschlichen Gehirn erfolgt zu sein. Ein Äquivalent dazu am Primaten ist dagegen bisher nicht eindeutig nachzuweisen. Eine fMRT-Studie am Makaken über die kortikale Verarbeitung von visuell-modulierten Eigenbewegungswahrnehmungen lieferte anhand von Lokalisationsvergleichen mit einer gleichartigen Studie am Menschen jedoch Hinweise, dass die Area CSv am Primaten an der postero-ventralen Lippe des Sulcus cinguli lokalisiert sein könnte (Cottereau et al. 2017). Letztlich sind jedoch für den Nachweis der Existenz eines Area-CSv-Äquivalents am Primaten weitere,

insbesondere elektrophysiologische Studien unabdingbar.

Der nach wie vor vorhandene Dissens über die Existenz und Lokalisation eines PIVC-Korrelats im menschlichen Gehirn sowie die teils große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen einzelner tierexperimenteller und humaner Bildgebungs-, EEG- und elektrophysiologischer Studien verdeutlichen das weiterhin große Forschungspotenzial und einen großen Forschungsbedarf über die kortikale Organisation unseres wohl fundamentalsten Sinnessystems.

2.2 Die Bedeutung der Elektroenzephalographie für die Analyse sensorischer Kortexareale

2.2.1 Grundlagen der Elektroenzephalographie

Neben den in 2.1.3 dargestellten diagnostischen Methoden zur Untersuchung neuronaler Strukturen und Funktionen stellt auch die Elektroenzephalographie (EEG) eine etablierte Methode in der Klinik und Wissenschaft dar. Diese wurde bereits 1929 durch Hans Berger begründet, der Potenzialschwankungen über dem Kortex registrierte (Berger 1929). Der Nachweis dieser gelang ihm zunächst mittels epiduraler Nadelelektroden an 38 trepanierten Patienten und im Verlauf auch durch subkutane Ableitungen an 14 gesunden Freiwilligen. Dabei entdeckte er bereits Differenzen der abgeleiteten Wellenfrequenzen und –amplituden und teilte diese in „größere Wellen 1. Ordnung“ mit einer Frequenz von 10-11 Hz und „kleineren Wellen 2.Ordnung“ mit einer 20-30Hz-Frequenz ein. Aufgrund dieser Entdeckung des bereits von Berger so bezeichneten Alpha- und Beta-Rhythmus und der richtig vermuteten Erkenntnis, dass dies auf die sensorische Aufmerksamkeit des gemessenen Individuums zurückzuführen sei, bezeichnet man die bei Augenöffnung auftretende visuelle Blockade des alpha-Grundrhythmus auch als „Berger-Effekt“.

Die physiologische Grundlage für die Messbarkeit von Potenzialänderungen über dem Kortex bilden postsynaptische Potenziale an den Pyramidenzellen der vorrangig V. Schicht der Hirnrinde. Diese entstehen zwischen der subsynaptischen Membran der Nervenzellkontakte und der angrenzenden postsynaptischen Membran und werden in exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) und inhibitorische postsynaptische Potenziale (IPSP) eingeteilt. EPSP bewirken durch den Einstrom positiv-geladener Natriumionen eine Verschiebung des neuronalen Ruhemembran-

potenzials in Richtung des Schwellenpotenzials für die Auslösung eines Aktionspotenzials. IPSP rufen dagegen über den Ausstrom positiv-geladener Kalium-Ionen eine Hyperpolarisation hervor, die die Wahrscheinlichkeit für die Generierung eines Aktionspotenzials am Ursprungskegel oder Initialsegment eines Axons herabsetzt. Messbare Membranpotenzialveränderungen einer kortikalen Nervenzelle und die daraus resultierenden Impulsentstehungen sind dabei stets das Ergebnis einer zeitlichen oder räumlichen Summation der isoliert rein modulierenden Wirkung postsynaptischer Potenziale. Das entstehende Summationspotenzial ist somit das Produkt unterschiedlicher afferenter Impulse in Form von „Spikes“, die an unterschiedlichen Zellabschnitten auf das Ruhemembranpotenzial eines Neurons einwirken (Wellach 2015).

Die transmembranösen Ionenverschiebungen der Neurone bewirken dabei auch extrazelluläre Ladungsunterschiede. Diese verteilen sich in Abhängigkeit des umgebenden Gewebswiderstands im Sinne einer Volumenleitung passiv zwischen dem Neuron und der Kortexoberfläche. Es entsteht ein kortikales Feldpotenzial, dessen Feldstärke zur Hirnrindenoberfläche hin abnimmt und bei ausreichender Intensität dort als Ladungsdifferenz an der EEG-Elektrode gemessen werden kann (Zschocke und Hansen 2013). Die Basis dieses elektrischen Felds sind die extrazellulär generierten Dipole zwischen der ionenvermittelten subsynaptischen Potenzialänderung und der in Relation dazu entgegengesetzten Ladung der restlichen Membranaußenseite des Neurons. Die Messbarkeit dieser Potenzialdifferenzen wird dabei durch die Synchronisierung der neuronalen Zellaktivität erreicht. So entsteht eine detektierbare Feldstärke der Dipole nur unter der Voraussetzung einer gleichzeitigen Aktivierung ausreichend vieler Synapsen, die in paralleler Anordnung senkrecht zur Kortexoberfläche liegen.

Diese anatomischen Bedingungen erfüllen insbesondere die apikalen Dendriten der großen Pyramidenzellen der V. Kortexschicht, wohingegen sich die extrazellulär ableitbaren elektrischen Zellaktivitäten weiterer kortikaler Zellen durch deren Synapsenanordnung weitgehend neutralisieren. Der Grad der Synchronisierung der Zellaktivität bestimmt dabei die Amplitudenhöhe der abgeleiteten EEG-Kurven. Ausgehend von der Varianz der Amplituden und Frequenzen teilt man die im EEG erfasste physiologische Grundaktivität in fünf Rhythmen ein. Dazu zählen neben den zuvor genannten Alpha- und Beta-Rhythmen der Delta- und Theta-Rhythmus im niederfrequenten Bereich sowie der Gamma-Rhythmus im hochfrequenten Bereich

über 30 Hertz. Die Einteilung der Frequenzbänder und ein Überblick über deren funktionelles Auftreten sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Frequenzbereich	Frequenzband	funktionelles Auftreten	
> 0,5 - 3 Hz	Delta	Tiefschlaf	höhere kognitive Funktionen (z.B.
> 3 - 8 Hz	Theta	Einschlafen	Raumorientierung, Bewegungsüberprüfung, Emotionsregulation, Entscheidungsfindung)
> 8 - 12 Hz	Alpha		visuelle Aufmerksamkeit Aufmerksamkeitsselektion basale kognitive Funktionen
> 12 - 30 Hz	Beta		Bewegung somatosensorische Reizverarbeitung
> 30 Hz	Gamma		höhere kognitive Funktionen (u.a. visuell, auditorisch)

Tabelle 1: Einteilung und Bezeichnung der EEG-Oszillationen anhand des Frequenzbereichs sowie ihres Auftreten und ihrer Funktion [Zusammenfassung anhand (Basar-Eroglu et al. 1996, Basar et al. 2001, Basar et al. 1997, Herrmann et al. 2004, Herrmann et al. 2016, Klimesch 2012, Neuper und Pfurtscheller 2001, Tesche und Karhu 2000)].

Über den Ursprung dieser scheinbaren Spontanaktivitäten der Hirnrinde besteht nach wie vor kein wissenschaftlicher Konsens. Es werden diffus verteilte kortikale Schrittmacher und ein dem Kortex übergeordnetes zentrales Schrittmacherzentrum diskutiert (Nunez 1981). Aus tierexperimentellen Studien und der Diagnostik subkortikaler Läsionen steht jedoch fest, dass insbesondere die Funktion der Formation reticularis unabdingbar für eine rhythmische kortikale Aktivität ist (Moruzzi und Magoun 1949). Eine stärkere sensorische Afferenz bewirkt dabei zum einen, dass das von der medialen Kernzone ausgehende aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) die Hirnrinde diffus exzitatorisch aktiviert. Darüber hinaus sorgen die retikulären Verbindungen zum Thalamus vorwiegend über die intralaminären Kerne und auch auf direktem Wege für eine Hemmung des inhibitorischen Einflusses des Nucleus reticularis thalami auf die sensorischen Relaiskerne des Thalamus. Diese Disinhibition ruft bei verstärktem sensorischem Input eine Beschleunigung und „Desynchronisation“ der kortikalen Aktivität hervor, die eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber dem Sinnesreiz bewirkt. Der im entspannten Wachzustand bei geschlossenen Augen und damit bei Reduktion der sensorischen Afferenzen auftretende Alpha-Rhythmus wird dagegen durch die rhythmische Hemmung der thalamischen Relaiskerne generiert. Diese Synchroni-

sierung der kortikalen Aktivität erfolgt über eine inhibitorische Rückkopplung von thalamokortikalen Signalen, die vorwiegend über inhibitorische Neurone des Nucleus reticularis thalami auf die sensorischen Thalamuskern wirken.

2.2.2 Grundlagen der Anwendung Sensorisch Evozierter Potenziale (SEP)

Im Gegensatz zur unwillkürlichen Grundaktivität der EEG wird das Auftreten Sensorisch Evozierter Potenziale (SEP) nur durch gezielte Stimulation hervorgerufen. Die Bedeutung und Anwendung dieser in der Klinik und Wissenschaft sollen im Folgenden dargestellt werden. Der Vorteil gegenüber der funktionellen Bildgebung besteht dabei insbesondere in dem unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang zwischen der sensorischen Stimulation und der abgeleiteten Potenzialänderungen. Dies macht eine Korrelation zwischen dem präsentierten Reiz und der resultierenden elektroenzephalographisch-detektierten Kortexaktivität deutlich wahrscheinlicher als eine zeitlich dazu versetzte Bildgebungsaufnahme der kortikalen Aktivitätsänderungen nach Stimulation.

Bereits vor der Begründung der EEG als solche wurden 1875 evozierte Potenziale durch Richard Caton an intakten Kaninchen- und Affenhirnen detektiert. Dieser hatte mittels eines Galvanometers unter anderem deutliche Stromschwankungen über der Hirnrinde bei Belichtung der Augen beobachtet und diese als mögliche neue Forschungsmethode für die Analyse von Kortexarealen propagiert (Caton 1875).

Bei SEP handelt es sich um elektrische Potenzialänderungen zentralnervöser Strukturen, die reizspezifisch und im direkten zeitlichen Zusammenhang als Effekt einer sensorischen, elektrischen oder magnetischen Stimulation des Nervensystems auftreten. Sie werden mithilfe der EEG detektiert und können als kortikale SEP über Oberflächen Elektroden auf der Kopfhaut oder über invasive Elektroden direkt aus der Hirnrinde abgeleitet werden. Man differenziert die SEP anhand der stimulierten Sinnesmodalität in somatosensorisch (SSEP), visuell (VEP), akustisch (AEP bzw. BAEP [brainstem acoustic evoked potential]), olfaktorisch (OEP) und vestibulär evozierte (VestEP) Potenziale.

Die gemessenen Potenzialänderungen ergeben sich dabei wie bereits in 2.2.1 beschrieben aus der synchronen Aktivität neuronaler Zellen, die ein an der Kortexoberfläche messbares Summenpotenzial generieren.

Evozierte Potenziale weisen jedoch eine bis zu 20-fach geringere Amplitude im

Vergleich mit der gleichzeitig in der EEG erfassten Spontanaktivität der kortikalen Zellen auf (Bortz und Döring 2013). Aus diesem Grund ist die technische Verarbeitung der gemessenen Potenzialschwankungen elementar.

Die an den Elektroden registrierten Potenziale werden dazu an einen Differenzverstärker weitergeleitet. Dieser verstärkt ausschließlich erfasste Unterschiede in Amplitude oder Polarität, jedoch keine gleichphasigen Signale. Auf diese Art und Weise werden relevante Potenziale hervorgehoben und eine Gleichtaktunterdrückung gewährleistet, die unter anderem der Unterdrückung externer Störsignale dient. Die weitere Verarbeitung erfolgt nun digital, weshalb ein Analog-Digital-Wandler zur Anwendung kommt. Dieser erfasst die gemessenen Amplituden mit einer festgelegten Abtastrate, den „samples per second“ (SPS), die der Signalfrequenz angepasst ist. Jeder Amplitude wird daraufhin ein dem Verhältnis dieser untereinander entsprechender, digitaler Zahlenwert zugeordnet. Diese Quantisierung der Signale ist umso genauer, je mehr Zahlenwerte für die relative digitale Einordnung der Zahlen zur Verfügung stehen und wird in Bit angegeben. Nach der Digitalisierung der Messdaten kommen Tief- und Hochpassfilter zum Einsatz, um die Trennschärfe des SEP zum Hintergrundrauschen der neuronalen Spontanaktivität in der EEG zu verbessern. Eine Herausfilterung störender Frequenzbereiche kann jedoch nur unter Beschränkung auf Spektren erfolgen, die neben Störsignalen nicht auch den Frequenzbereich des untersuchten Potenzials betreffen.

Eine entscheidende Methode zur Verstärkung des SEP gegenüber dem Hintergrundrauschen besteht deshalb in der Mittelungstechnik. Dafür wird der Stimulus wiederholt in einer definierten Rate dargeboten, während eine kontinuierliche Potenzialableitung erfolgt. Die gemessenen Signale werden dabei gemittelt, indem die Amplituden zunächst Trial für Trial addiert und dann durch die Anzahl der Additionen dividiert werden. Dabei wird die Hintergrundaktivität des EEGs als stochastisches Störsignal betrachtet, das von dem Reiz unabhängig und dessen Mittelwert Null ist. Das interessierende evozierte Potential ist dagegen zeitlich an den Reiz gekoppelt und zeigt nach jeder Stimulation den gleichen Verlauf. Durch diese mathematische Kreuzkorrelation strebt die reizunabhängige Spontanaktivität mit zunehmender Anzahl der Trials gegen Null, während das reizbezogene evozierte Potential aufsummiert wird. Das resultierende Signal-Rausch-Verhältnis hängt dabei von der zugrundeliegenden Amplitudendifferenz der spontanen und evozierten

Potenziale ab und nimmt in Abhängigkeit von der Quadratwurzel der Wiederholungsdurchgänge zu. Das Ergebnis wird als Average bezeichnet und kann als reizspezifische elektrokortikale Antwort aufgefasst werden, die ein durchschnittliches Gehirn auf ein bestimmtes Ereignis zeigt.

Die Interpretation der gewonnenen SEP erfolgt stets anhand deren graphischer Darstellung als Kurvenverlauf. Dabei werden die Amplituden und Latenzen der Auslenkungen analysiert, die je nach Polarität als positive Gipfel und negative Täler imponieren und dementsprechend der Reihenfolge nach mit P1-X bzw. N1-X bezeichnet werden. Zu beachten ist dabei, dass entlang der y-Achse standardmäßig negative Potenzialänderungen nach oben und positive Auslenkungen nach unten aufgetragen werden. Die Amplitude ist als maximale Potenzialdifferenz zwischen zwei zeitlich unmittelbar aufeinander folgenden Auslenkungen gegensätzlicher Polarität definiert. Unter Latenz versteht man die zeitliche Dauer zwischen der Stimulusdarbietung und dem Auftreten der jeweils maximalen Kurvenauslenkung.

Ein weiterer Parameter, der bei der Auswertung und Interpretation von SEP betrachtet wird, ist die topographische Verteilung der Signalmaxima und -minima über dem Kortex. Die regional unterschiedlichen Kortexaktivitäten in zeitlicher Abhängigkeit zum Stimulus werden dabei meist farbkodiert auf Abbildungen der Kopfoberfläche projiziert.

Diese betrachteten Parameter lassen schlussendlich anatomische und funktionelle Rückschlüsse auf die Geschwindigkeit der Reizweiterleitung und die lokale neuronale Verarbeitung des Stimulus zu. Demzufolge finden SEP bereits zahlreiche Anwendung in der klinischen Medizin. Beispielsweise stellt das VEP bei der Diagnose der Retrobulbärneuritis bei Verdacht auf Multiple Sklerose eine Standardmessung dar, mit der eine sonst nur durch Schilderung subjektiver Symptome fassbare Erkrankung mithilfe dieser objektiven Diagnostik validiert werden kann. SSEP für Arme und Beine finden dagegen zahlreiche Anwendung bei der Diagnostik peripherer Nerven- oder Rückenmarksschädigungen. AEP spielen insbesondere bei der Frühdiagnose kindlicher Hörschädigungen eine große Rolle.

2.2.3 Vestibulär evozierte Potenziale

Im Vergleich zu SEP anderer Sinnesmodalitäten wurden VestEP erst relativ spät entdeckt und zum Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Studien gemacht. Der Forschungsbedarf ist demzufolge nach wie vor groß, um VestEP einheitlich zu

definieren und den klinischen Einsatz dieser nicht-invasiven, kostengünstigen und breit verfügbaren Methode zu fördern. In den Studien des 20. Jahrhunderts dienten dabei neben der Galvanik und Kalorik vor allem kontrollierte, repetitive Drehstuhlrotationen als vestibulärer Reiz. Deren Einfluss auf die kortikale Aktivität wurde unter anderem in den 70er Jahren umfassender an Menschen und Katzen untersucht (Spiegel et al. 1968). Die Potenziale zeigten sich meist diffus bei partiell verstärkten Amplituden und kürzeren Latenzen in parastriatalen Arealen. Eine Zuordnung zum vestibulären System wurde aufgrund der fehlenden Antwort bei bilateraler Vestibulopathie sowie der erhaltenen Kortexaktivität bei Tieren unter Relaxation oder trotz Ablation des sekundär somatosensorischen Kortex angenommen. Hinsichtlich der langen Latenzen und Anästhesiesensitivität, die auf eine polysynaptische Verschaltung hindeutet, erscheinen die Potenziale jedoch eher als sekundäre, von anderen kortikalen Sinnessystemen vorverarbeitete Signale.

Eine Mitte der 90er Jahre durchgeführte größere Studie an über 300 Probanden bildete ein VestEP ab, dass aus 5-7 negativen und positiven Wellen mit Latenzen von 77ms bis >800ms bestand (Kolchev 1995). Die kürzesten Latenzen der ersten Wellen wurden insbesondere über zentralen und temporalen Ableitungen der transversalen Mittellinie detektiert. Die späteren Wellen imponierten dagegen vor allem frontal, was laut der Autoren auf die multimodale Verarbeitung in nachgeschalteten, visuellen Zentren hindeuten könnte.

Die Abgrenzung vestibulärer Potentiale gegenüber sensorischer Kortexaktivitäten anderer Sinnesmodalitäten stellt generell eine der größten Herausforderungen für die Erforschung von VestEP dar. Die zu diesem Zweck bereits in vielen Studien angewandten Methoden sind zahlreich: Subjektive Kriterien wie das individuelle Empfinden einer Rotationsbewegung des Probanden mit oder ohne somatosensorische Wahrnehmungen kommen dabei ebenso zum Einsatz wie der Vergleich gesunder Probanden mit vestibulär- oder cochleär-defizienten Patienten aufgrund von Traumata, operativer Gleichgewichtsausschaltungen, uni- oder bilateraler Vestibulopathie und Taubheit (Elidan et al. 1991, Kenmochi et al. 2003, Molinari und Mingrino 1974, Pirodda et al. 1987, Spiegel, Szekely et al. 1968). Unabhängig von der Probandenauswahl und -mitarbeit wird außerdem stets eine Minimierung nicht-vestibulärer sensorischer Reize angestrebt. Dies geschieht zum einen durch die Präsentation eines weißen Rauschens für die Reduktion akustischer Reize (Kolchev 1995). Des Weiteren dient die Darbietung eines Fixationskreuzes der Unterdrückung

des vestibulookulären Reflexes (Kolchev 1995, Probst 1998). Zur Abschirmung somatosensorischer Reize ist eine möglichst stabile Positionierung des Probanden während der Stimulationen nötig. Dies geschieht unter anderem durch die Fixierung der Körperposition mittels dämpfender Schaumkissen und Gurte. Zudem scheint eine Anpassung der Bewegungsbeschleunigung entscheidend. Diese muss stark genug sein, um vestibuläre Potentiale auslösen und detektieren zu können. Gleichzeitig sollen jedoch somatosensorische Kortextantworten möglichst vermieden werden. In unterschiedlichen Studien weißt die angewandte Beschleunigung dabei eine breite Varianz von $5^\circ/\text{s}^2$ bis zu $170^\circ/\text{s}^2$ auf und liegt im Durchschnitt um die $50^\circ/\text{s}^2$ (Collard et al. 1967, Gerull et al. 1981, Kenmochi, Ohashi et al. 2003, Pirodda, Ghedini et al. 1987).

Hinsichtlich der Latenzen und Amplituden bisheriger VestEP zeigten sich große Unterschiede. Die Werte umfassen Latenzen von 60ms bis >600ms und Amplituden von 2 bis $30\mu\text{V}$, wobei insbesondere hohe Werte eher für sekundäre, nicht rein-vestibuläre Potenziale sprechen dürften (Collard, Conraux et al. 1967, Molinari und Mingrino 1974, Spiegel, Szekely et al. 1968). Bezüglich der kortikalen Ursprungsregionen zeigen die unterschiedlichen Studien jedoch größere Übereinstimmungen. So konnten die höchsten Amplituden und kürzesten Latenzen über den zentralen und temporo-parietalen Elektroden abgeleitet werden. Die detektierte Kortextaktivität nimmt im Vergleich dazu nach okzipital und frontal ab (Kolchev 1995, Probst 1998, Spiegel, Szekely et al. 1968).

Die große Varianz der Studien zeigt dabei deutlich auf, wie groß der Forschungsbedarf bezüglich VestEP ist, um eine einheitliche Definition dieser zu schaffen und eine breitere wissenschaftliche und klinische Anwendung von VestEP zu ermöglichen.

2.3. Zielsetzung der Experimente

Motivation der durchgeführten Experimente war die Analyse der kortikalen Verarbeitung vestibulärer Informationen und ein damit verbundener Erkenntnisgewinn über die noch unzureichend erforschte Funktionsweise vestibulär assoziierter Kortextareale und deren Interaktion miteinander und mit anderen sensorischen Systemen. Während die Ätiologie peripherer Gleichgewichtserkrankungen in der Regel sehr genau lokalisiert werden kann, fällt die Zuordnung anatomischer Korrelate bei Ausfallerscheinungen, die das zentrale Gleichgewichtssystem auf

kortikaler Ebene betreffen, Wissenschaftlern und Ärzten nach wie vor schwer. Grundlage für die Wissenserweiterung über den „vestibulären Kortex“ bildet dabei die Untersuchung der vestibulären Kortexfunktion an gesunden Probanden. Zu diesem Zweck führten wir zwei Experimente durch, deren jeweilige Zielsetzung, Durchführung und Ergebnisse im Folgenden jeweils gesondert zu Beginn der jeweiligen Kapitel dargestellt werden sollen (siehe 3.1 und 4.1).

3. Rotationsexperiment

3.1 Motivation des Rotationsexperiments

Im ersten Experiment wurden die gesunden Testpersonen Winkelbeschleunigungen um die drei Haupt-Raumachsen ausgesetzt. Die dabei erzeugten VestEP wurden unter anderem mit dem Ergebnis der von Schneider et al. 1996 veröffentlichten Meta-Analyse verglichen (Schneider et al. 1996). In dieser wurden 400 VestEP von 300 gesunden Probanden und neurotologisch-erkrankten Patienten betrachtet, die mithilfe eines 19-Kanal-EEGs registriert und durch die zu diesem Zeitpunkt relativ neue Methode des Brain Electrical Activity Mapping analysiert wurden. Die Stimulation erfolgte mithilfe eines Drehstuhls durch je 25 repetitive Winkelbeschleunigungen von $15^\circ/\text{s}$ im und gegen den Uhrzeigersinn um die vertikale Rotationsachse. Die Wissenschaftler ermittelten durch diese Methode ein sich aus 6 positiven und negativen Komponenten zusammensetzendes VestEP. Die starke Abweichung der Konfiguration und der Amplitudengröße dieses rotationsbedingten VestEP im Vergleich zu durch Translationsbeschleunigungen erzeugten VestEP erschien dabei im Vorfeld des Experiments auffällig (Ertl 2017a). Anhand einer erhöhten Anzahl von Beschleunigungen und der Ergänzung von Rotationsbeschleunigungen um die horizontale und sagittale Achse sollte diese scheinbare Diskrepanz bei der kortikalen Verarbeitung von Translations- und Rotationsbewegungen kritisch überprüft werden.

3.2 Material und Methoden des Rotationsexperiments

3.2.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv bestand aus 30 freiwilligen gesunden Personen, darunter 17 Frauen und 13 Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 25,7 (Standardabweichung: $\pm 7,1$) Jahren. Die Händigkeit wurde anhand einer adaptierten 10-Item-Version des Edinburgh-Tests ermittelt (Oldfield 1971, Salmaso und Longoni 1985). Die Lateralitätsquotienten von 27 Rechtshändern und 3 Linkshändern betrug 25-mal +100%, einmal + 70%, einmal -90% und zweimal -100%. Einschlusskriterien waren vollständige Gesundheit in Bezug auf vestibuläre Vorerkrankungen und aktuelles Wohlbefinden. Ausschlusskriterien waren akute oder vorbekannte vestibuläre

Erkrankungen mit Ausnahme leichtgradiger Kinetosen, aktuelle neurologische Symptome und die Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten. Diese Daten wurden vor Beginn des Experiments gemeinsam mit der Händigkeit vor der Messung der Probanden erfasst.

Vor dem Experiment erhielten die Probanden außerdem einen Schriftbogen, der die Informationen über die Ziele und die Durchführung der Experimente, die Aufgabe und die Risiken des Probanden sowie die ethischen und (Datenschutz-) rechtlichen Grundlagen des Experiments enthielt, sowie über die Verwendung und Speicherung der Daten informierte. Nachdem eventuelle Fragen dazu geklärt und die Eignung des Probanden anhand der oben dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für die Untersuchung festgestellt worden waren, unterzeichnete der Proband die Einverständniserklärung.

3.2.2 Versuchsaufbau und Durchführung des Rotationsexperiments

Das Experiment wurde mittels einer 6-Freiheitsgrade umfassenden, Computer-gesteuerten Hexapod/Bewegungsplattform (Moog® 6DOF2000E, Firma MOOG, New York, USA) durchgeführt. Die Programmierung der standardisierten Plattform-Beschleunigungen mit einer Anzahl von 160 pro Rotationsachse und einer maximalen Beschleunigung von $102^\circ/\text{s}^2$ wie auch der zeitlich dazu koordinierten visuellen und akustischen Stimulation erfolgte über Matlab (Mathworks 2010b).

Mittig auf der Bewegungsplattform befand sich ein gepolsterter Sportschalensitz. Vor diesem war in circa 50 cm Abstand ein Flachbildschirm mit den Maßen 102 x 57 cm höhenverstellbar befestigt, auf dem ein sich gleichförmig mitbewegender Fixpunkt in Form eines „X“ auf Augenhöhe des Probanden gezeigt werden konnte. Zur Bewegungsdetektion wurden zwei 3D-Beschleunigungssensoren (Brain Products, Gilching, Germany) an jeweils exakt gleicher Position auf der Plattform angebracht. Die Beschleunigungsmessungen um die drei Rotationsachsen wurden dabei gemeinsam mit dem EEG mithilfe des Brain Vision Recorders (Software Version 1.20) aufgezeichnet. Die EEG-Messung erfolgte mit einer Abtastrate von 1000 samples per second (sps). Eine 32 Elektroden-Kanal-Haube (actiCap, Brain Products, Gilching, Germany) gemäß erweitertem internationalen 10-20-System und Silber-Silberchlorid-Elektroden wurden dafür verwendet. Die Elektrode an Position FCz diente während der Aufzeichnung als Referenzelektrode. Die Höchstgrenze für die gemessene Impedanz an den Elektroden wurde auf 5 kΩ festgelegt.

3.2.3 Datenanalyse des Rotationsexperiments

3.2.3.1 Vorverarbeitung der Daten

Die Erfassung und Vorverarbeitung der Daten erfolgten in beiden Experimenten äquivalent. Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben wurden die EEG-Daten gemeinsam mit den Daten der Bewegungssensoren durch den Brain Vision Recorder (Software Version 1.2) registriert. Zur Auswertung der Daten wurde der Brain Vision Analyzer (Software Version 2.1; RRID:SCR_002356; Brain Products, Gilching, Germany) verwendet.

Die Datenvorverarbeitung erfolgte dabei folgendermaßen: Zunächst wurden die Signale der Bewegungssensoren mithilfe einer eigens programmierten Software analysiert und dabei in den gemessenen Signalen nach den jeweiligen maximalen Beschleunigungen gesucht. Die derart ermittelten Marker für den Zeitpunkt der jeweils maximalen Be- und Entschleunigung in alle Richtungen wurden dann entsprechend in die EEG-Daten eingefügt.

Die Rohdaten wurden von 0,1 bis 45 Hz Bandpassgefiltert (Butterworthfilter (zero phase) 48dB/oct). Im Anschluss wurde die Abtastrate auf 250 sps reduziert, um den Rechenaufwand der weiteren Analysen zu reduzieren. Da die Daten mit 45 Hz Tiefpass-gefiltert wurden lag die neue, verringerte Abtastrate deutlich oberhalb der Nyquist-Frequenz von 90 Hz. Aus diesem Grund kann ein Informationsverlust durch die reduzierte Abtastrate ausgeschlossen werden. Für die folgenden Analysen wurde die ursprüngliche Referenz (FCz) in eine *Average-Reference* umgerechnet. Hierbei wurde statt einer einzelnen Elektrode der Mittelwert aller Elektroden als Referenzwert genutzt. Dies hat unter anderem den Vorteil, dass eine ähnliche Referenz auch bei leicht abweichenden Haubenkonfigurationen errechnet werden kann, was einen Vergleich von Ergebnissen erleichtert. Blinkartefakte wurden mittels der *Independent Component Analysis (ICA)* korrigiert. Der ICA-Algorithmus (infomax) zerlegt die an den Elektroden detektierten Signale in Komponenten, welche maximal unabhängig voneinander sind. Anders als bei einer Hauptkomponentenanalyse (engl. *Principle component analysis, PCA*) sind die gefundenen Komponenten nicht orthogonal zueinander. Eine ICA erlaubt es somit ein gemischtes Signal in seine ursprünglichen Signalgeneratoren zurückzurechnen. Im EEG kann dies genutzt werden, um beispielsweise Artefakte von neuronaler Aktivität zu trennen. Im Rahmen unserer Experimente wurden Artefaktkomponenten durch Inspektion der Zeitreihen und der

Topographien identifiziert. Diese wurden entfernt und die übrigen Komponenten wieder eingespeist, um ein Artefakt korrigiertes EEG zu erhalten.

3.2.3.2 Weitere Datenanalyse

Im zeitlichen Bezug zur maximalen Beschleunigung wurden die vorverarbeiteten EEG-Daten im Bereich von -500 bis 800ms segmentiert. Vor der Mittelwertberechnung der EP-Daten wurde eine Grundlinien-Korrektur auf Basis des gesamten Prästimulus-Intervalls durchgeführt. Für die Daten jedes einzelnen Probanden wurden die Mittelwerte der einzelnen Segmente um die unterschiedlichen Rotationsachsen berechnet. Darüber hinaus wurde der Mittelwert für alle Rotationsbedingungen gemeinsam und schließlich die Mittelwerte für die Gesamtgruppe aller Probanden ermittelt (*Grand Average*).

Die Analyse der Oszillationen der hervorgerufenen Effekte erfolgte mithilfe einer *Wavelet-Transformation* der gemittelten zeitlichen Verlaufswerte. Bei dieser handelt es sich um eine Zeit-Frequenz-Transformation. *Wavelet* beschreibt dabei eine festgelegte Basisfunktion, mit der die Signale abgeglichen werden. Im Gegensatz zur *Fourier-Transformation* geht dabei jedoch nicht die Lokalisations- bzw. Zeitinformation des Frequenz-transformierten Signals verloren, was einen immensen Vorteil für die Erfassung der zeitlichen Dynamik elektroenzephalographischer Signale darstellt. Die gleichzeitige, möglichst optimale Transformation von Frequenzen und Zeit wird dadurch ermöglicht, dass je nach Höhe der Frequenz das Zeitfenster und damit die Auflösung der Zeitkomponente angepasst werden. In der Analyse des Rotations-experiments wurden dabei Frequenzen von 8 bis 40 Hz miteinbezogen. Das Prästimulusintervall von -500 bis 0 ms diente der Normierung des Ergebnisses.

Für die Lokalisierung der kortikalen Ursprungsregionen der EP und Oszillationen verwendeten wir den etablierten Quellenlokalisationsalgorithmus *exact low resolution brain electromagnetic algorithm* (eLORETA). Die dafür nötige Software bezogen wir kostenlos auf der LORETA-Website, auf der auch eine detailliertere Beschreibung zu den technischen und mathematischen Aspekten des Algorithmus eingesehen werden kann (<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.html>). Der eLORETA stellt eine Weiterentwicklung des linearen sLORETA mit dem Vorteil einer exakteren Quellenlokalisierung dar (Pascual-Marqui 2007, Pascual-Marqui 2006). Die Ermittlung intrazerebraler Quellen ausgehend von Oberflächenableitungen der Potenzialänderungen stellt dabei nach wie vor eine große Herausforderung dar und wird als inverses Problem bezeichnet, das man mittels mathematischer Algorithmen zu lösen versucht. Die Minimum-Norm-

Methode stellte dabei einen ersten Ansatz dar und dient als Basis für die LORETA-Algorithmen. Diese Quellenschätzung wurde um die „smoothness“-Annahme erweitert, die davon ausgeht, dass benachbarte Neurone zum Messzeitpunkt eine zur Außenseite hin ähnliche Ladung besitzen und damit in der Summe ein stärkeres lokales Potential erzeugen. Anhand dessen wird bei der Lokalisierung diejenige Quelle ausgewählt, die am ehesten für eine synchrone Aktivität mehrerer Neuronen in direkter Nähe zueinander spricht. Diese Methode kann im Vergleich zu bildgebenden Verfahren wie dem fMRT nur eine geringere räumliche Auflösung im Bereich von 1-2 cm erzielen. Dafür bietet der Algorithmus jedoch die Möglichkeit, den Vorteil der hohen zeitlichen Auflösung der EEG zu nutzen. Darüber hinaus verzichtet der LORETA-Algorithmus im Vergleich zu anderen Verfahren auf eine Festlegung der Quellenanzahl und basiert dagegen auf der Annahme einer kontinuierlichen Dipolverteilung über den gesamten Kortex. Die kortikale graue Substanz und der Hippocampus werden dabei in 7002 sogenannten *Voxel* betrachtet.

Diese werden als Ursprungsquelle herangezogen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören ist größer als die, zur weißen Substanz zu gehören, zum Liquor zu gehören und größer als 33%. Als Grundlage der Lokalisationsmöglichkeiten dient der digitalisierte MNI-Atlas (Frey et al. 2011).

Auch für die Lokalisierung der Inselrinde als mögliche Zielregion erwies sich der LORETA-Algorithmus in zahlreichen Studien als geeignet (Knyazev et al. 2009, Panitz 2013, Perri 2015, Scharmuller et al. 2012, Schettino et al. 2013, Vanneste et al. 2011). Insgesamt konnte der Algorithmus damit auch im Vergleich zu anderen bildgebenden Bildgebungsmethoden wie dem fMRT und PET als geeignete Methode zur Quellenlokalisierung im dreidimensionalen Raum validiert werden (Mulert et al. 2004, Pizzagalli et al. 2003, Vitacco et al. 2002).

Im Zuge des Rotationsexperiments wurden die gemittelten EP in die LORETA-Software importiert. Mithilfe der Anwendung einer Transformationsmatrix wurde jedes EP in eine entsprechende räumliche Quelle überführt. Um die Ursprungsregionen der VestEP deutlich abzugrenzen wurde ein 400 ms langes prä-Stimulus-Intervall dem Zeitintervall von 0 – 310 ms, in dem typischerweise VestEP zu erwarten sind, als Baseline kontrastiert.

3.3 Ergebnisse des Rotationsexperiments

3.3.1 Vest-EP

Die ermittelten kortikalen Antworten als VestEP auf rotatorische Stimuli bestanden an der Elektrode Cz aus drei deutlich unterscheidbaren Komponenten (siehe *Abbildung 10*): einem positiven Ausschlag P1, einem darauffolgenden negativen Ausschlag N1 und einem abschließenden positiven Ausschlag P2.

Auch wenn die individuellen kortikalen Antworten auf sämtliche rotationelle Stimulationen interpersonelle Varianzen hinsichtlich der Ausprägung der Amplituden der Komponenten aufwiesen, ließ sich bereits auf Ebene einzelner Probanden insbesondere die N1-Komponente, die insgesamt die höchste Amplitude aufwies, deutlich erkennen (siehe *Abbildung 9*).

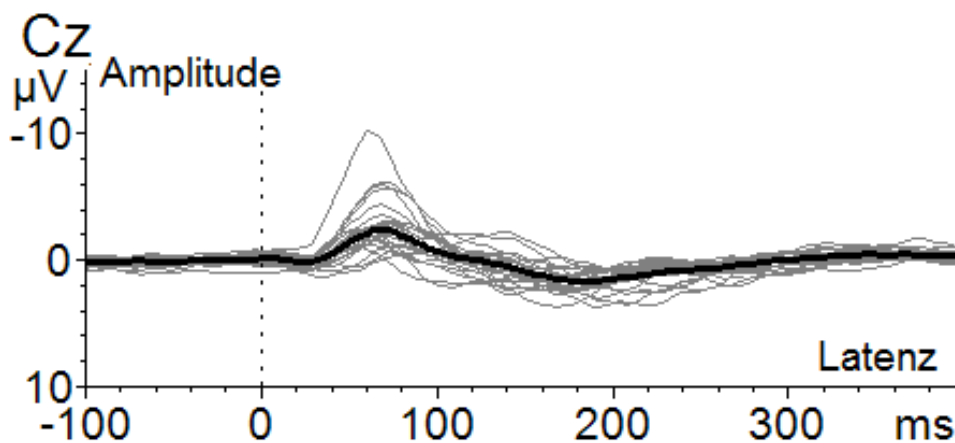


Abbildung 9: Individuelle VestEP und gemittelte Grand Average der Probanden: Bei der Betrachtung der einzelnen VestEP (dünn, grau) ist eine relativ deutliche interpersonelle Varianz dieser festzustellen. Die einzelnen Potentialkomponenten, die in der Grand Average der einzelnen EP (dick, schwarz) am besten zu erkennen sind, weisen unterschiedlich stark ausgeprägte Amplituden zwischen den einzelnen Probanden auf. Dennoch imponiert insbesondere die N1-Komponente als deutlicher Ausschlag bei allen Probanden.

P1 zeigte mit $0,85 \mu\text{V}$ ($\text{SD} = 0,59 \mu\text{V}$) die geringste Amplitude und trat mit einer Latenz von $29,7 \text{ ms}$ ($\text{SD} = 15,3 \text{ ms}$) nach dem Beschleunigungsmaximum auf. N1 hatte mit $-2,98 \mu\text{V}$ ($\text{SD} = 1,98 \mu\text{V}$) die größte Amplitudenhöhe und eine Latenz von $77,4 \text{ ms}$ ($\text{SD} = 12,3 \text{ ms}$). P2 stellte sich mit einer Amplitude von $2,41 \mu\text{V}$ ($\text{SD} = 1,09 \mu\text{V}$) nach 169 ms ($\text{SD} = 40,5 \text{ ms}$) Latenz dar. Die kortikalen Topographien der Amplitudenmaxima der Komponenten zeigten dabei eine recht differenzierte

Verteilung (siehe *Abbildung 10a*). So fand sich die maximale Amplitudenstärke der P1-Komponente in näherer Umgebung der PZ-Elektrode über dem parietalen Kortex. Diese schien dabei in frontaler Richtung kontinuierlich abzunehmen. Über dem Frontalkortex zeigte dagegen die N1-Komponente ihren maximalen negativen Amplitudenausschlag mit Ausdehnung bis in zentrale Hirnregionen. Nach okzipital wurde die N1-Amplitude zunehmend positiver und niedriger. Die Amplitude der P2-Komponente wies ihr positives Maximum insbesondere über den frontozentralen Kortexarealen zwischen der Cz- und Fz-Elektrode auf.

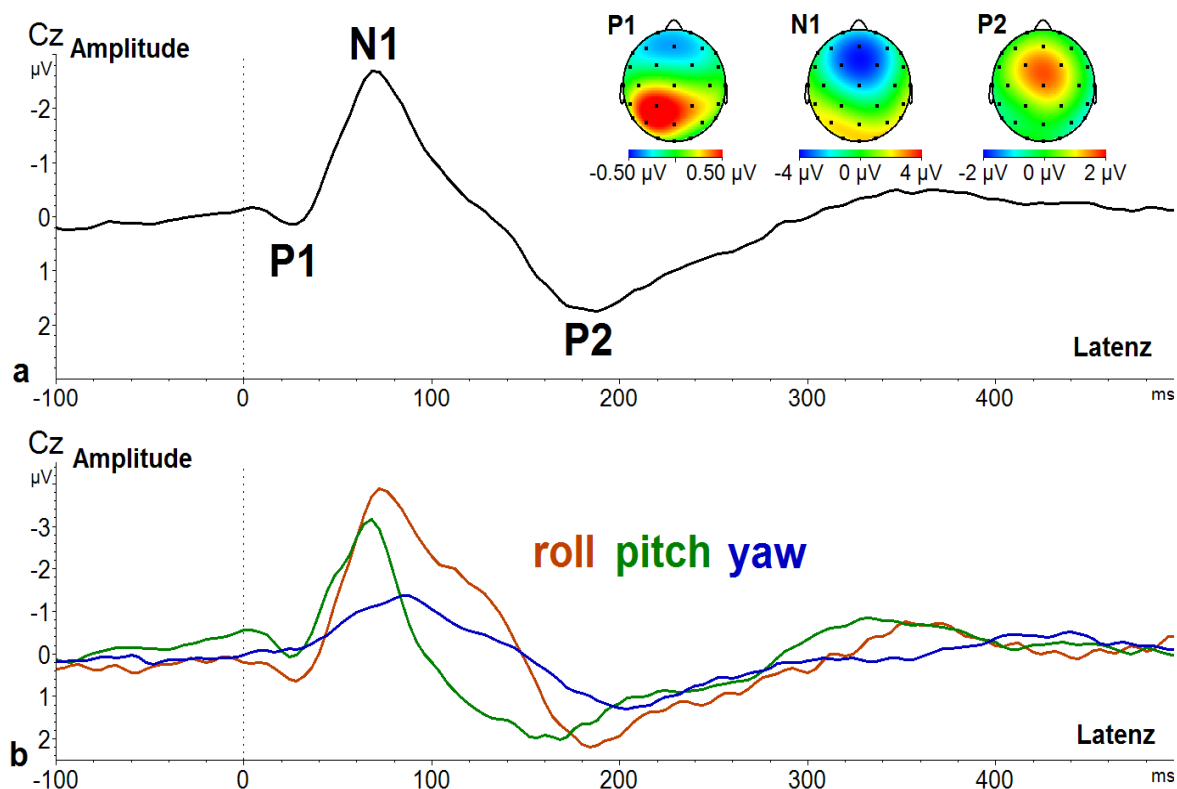


Abbildung 10: Gemittelte VestEP des Rotationsexperiments: a) Grand Average und Topographien der VestEP um alle Rotationsachsen: Nach Mittelung der evozierten kortikalen Aktivität aller Probandendaten über alle Rotationsbedingungen zeigt sich ein dreigipfliges, über alle Probandendaten und Rotationsbedingungen gemitteltes VestEP mit einem initial positiven Aktivitätspeak P1, einem darauf folgenden negativen Ausschlag N1 und einem abschließenden positiven P2-Peak. Das Potenzial tritt mit einer Latenz von durchschnittlich 29,7 ms im Abstand zum Stimulus auf. Die Amplituden reichten von durchschnittlich 0,85 μV bis zu – 2,98 μV. Hinsichtlich der Topographien der Amplitudenmaxima über den kortikalen Ableitungen findet sich das Maximum der P1-Komponente über dem parietalen Kortex in näherer Umgebung der PZ-Elektrode mit kontinuierlicher Abnahme der Amplitudenstärke Richtung frontal. Die N1-Komponente hat ihren maximalen negativen Ausschlag über dem Frontalkortex mit Ausdehnung bis in zentrale Hirnregionen. Die N1-Amplitude wird dabei umso positiver, je weiter okzipital die Ableitung erfolgt. Die Amplitude der P2-Komponente weist ihr positives Maximum insbesondere über den frontozentralen Kortexarealen zwischen der Cz- und Fz-Elektrode auf. **(b) Vergleichende Darstellung der VestEP der unterschiedlichen Rotationsbedingungen „roll“ (Rotation um die sagittale**

Achse), „pitch“ (Rotation um horizontale Achse) und „yaw“ (Rotation um vertikale Achse) über der Cz-Elektrode: Beim Vergleich der Amplituden und Latenzen zwischen den über alle Probandendaten gemittelten VestEP der unterschiedlichen Rotationsachsen fiel bereits optisch eine deutliche Differenz zwischen dem VestEP der vertikalen „yaw“-Rotationsachse gegenüber den VestEP der horizontalen „pitch“- und sagittalen „roll“-Achse auf. So stellte sich das VestEP, das durch Rotationen um die vertikale Achse hervorgerufen wurde, mit wesentlich geringeren Amplitudenstärken und – wenn auch rechnerisch nicht signifikanten – verzögerten Latenzen dar. Die Amplitude der N1- und P2-Komponente des VestEP um die sagittale „roll“-Achse ergaben darüber hinaus signifikant höhere Werte im Vergleich zu den entsprechenden Ausschlägen um die horizontale „pitch“-Achse.

Signifikante Unterschiede im Vergleich der gemittelten Amplituden und Latenzen aller drei Rotationsbedingungen zueinander ergaben sich sowohl für die P1- ($F = 7,38$; $p = 0,001$), als auch für N1- ($F = 12,1$; $p < 0,001$) und P2-Komponente ($F = 6,53$; $p = 0,002$) (siehe Abbildung 13b).

Mithilfe eines post-hoc-t-Tests wurde anschließend die Signifikanz von Unterschieden der Amplituden und Latenzen der einzelnen Rotationsbedingungen zueinander überprüft. Für die Latenzwerte der ermittelten VestEP ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede. Die Amplitudenwerte der vertikalen Rotationsachse zeigten im Vergleich zu den Werten der horizontalen (P1: $p < 0,001$; N1: $p < 0,001$; P2: $p = 0,005$) und sagittalen (P1: $p < 0,001$; N1: $p < 0,001$; P2: $p < 0,001$) Achse dagegen jeweils eine signifikant geringere Amplitude für alle drei Komponenten. Darüber hinaus wiesen die Amplituden der N1 - und P2 jedoch nicht der P1-Komponente der horizontalen Achse signifikant geringere Werte als die der sagittalen Achse auf (P1: $p = 0,614$; N1: $p < 0,001$; P2: $p < 0,001$).

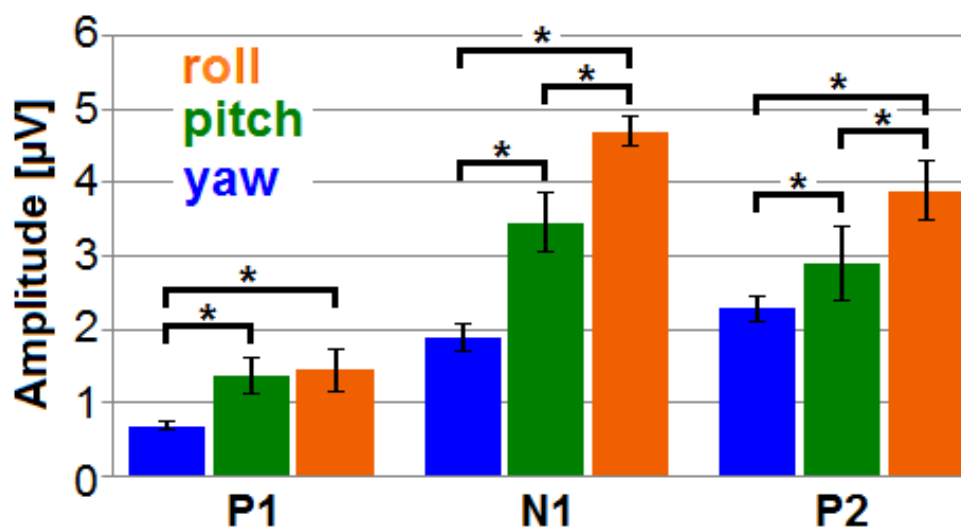


Abbildung 11: Signifikante Unterschiede der Amplituden der VestEP-Komponenten zwischen den Rotationsachsen („yaw“=vertikale Achse; „pitch“=horizontale Achse;

„roll“=sagittale Achse): Im Vergleich der Amplituden der einzelnen Komponenten P1, N1 und P2 um die unterschiedlichen Rotationsachsen zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen allen Rotationsachsen bezüglich der N1- und P2-Amplituden. Dabei sind die Amplituden der N1- und P2-Komponente des VestEP um die vertikale Achse signifikant geringer als die der horizontalen und sagittalen Achse. Die N1- und P2-Amplituden der VestEP um die sagittale Achse zeigen dagegen den signifikant höchsten Wert. Die P1-Amplitude des VestEP um die vertikale Achse zeigt auch hier den signifikant geringsten Wert im Vergleich zu den Amplituden der VestEP um die horizontale und sagittale Achse. Im Vergleich der P1-Amplituden der VestEP um die horizontale und sagittale Achse konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Eine vergleichende Quellenanalyse zwischen der durch Rotationen um die vertikale Achse gegenüber Rotationen um die sagittale Achse hervorgerufenen kortikalen Aktivität konnte ebenfalls signifikante Unterschiede aufzeigen. So kam es bei Kippungen des Körpers nach rechts bzw. links im Sinne von roll-Rotationen zu einer deutlich größeren kortikalen Aktivierung als bei Drehungen des Körpers nach rechts und links im Rahmen von yaw-Rotationen. Diese signifikanten kortikalen Aktivitätserhöhungen konnten mittels einer eLORETA-Analyse insbesondere über den Inselregionen beider Hemisphären, dem anterioren Cingulum sowie parieto-okzipitalen visuellen Arealen wie dem Precuneus und den Gyri linguales und fusiformes lokalisiert werden. Auf den Bezug dieser Areale zu vestibulärer Aktivität während rotationeller Stimulation wird in Kapitel 3.3.4 eingegangen.

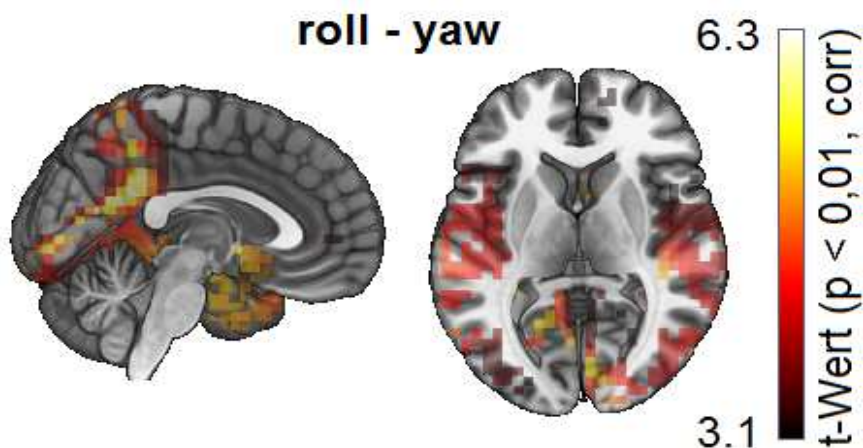


Abbildung 12: Vergleich der Unterschiede der kortikalen Aktivierungsmuster bei Rotationen um die roll- und yaw-Achse: Auch hinsichtlich des kortikalen Aktivierungsmusters zeigt sich eine deutliche Erhöhung der Kortexaktivität bei Rotationen um die sagittale Achse im Vergleich zu Rotationen um die vertikale Achse. Auch wenn diese recht diffus verteilt erscheinen, lassen sie sich u. a. der Inselregion, anterioren Anteilen des Cingulums sowie dem Precuneus und Gyrus lingualis und fusiformis beidseits zuordnen.

3.3.2 Frequenzanalyse der vestibulär-evozierten kortikalen Antworten des Rotationsexperiments

Hinsichtlich der durch die Rotationen hervorgerufenen Oszillations-Änderungen zeigte sich eine Beta-Band-Antwort mit einer durchschnittlichen Amplitude von $32,7\mu V^2$ (SD = 22,9) und einer Latenz von 62,3ms (SD = 12,0 ms). Diese wird im Folgenden als „Evoked Vestibular Beta-Band-Reponse“ (EVBBR) bezeichnet.

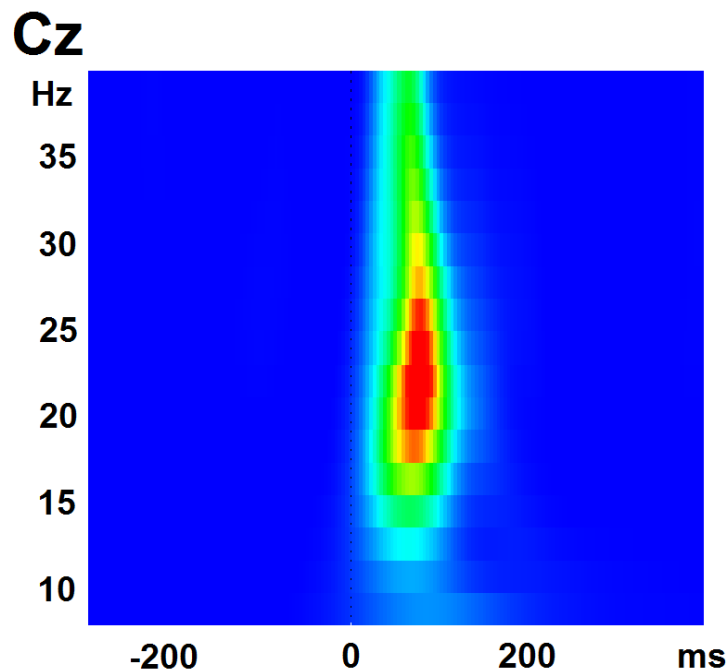


Abbildung 13: Frequenzanalyse der durch vestibuläre Stimulation hervorgerufenen kortikalen Aktivität im Zeitverlauf (rot=hohe Aktivität bis blau=geringe Aktivität): Ein Maximum der kortikalen Aktivität zeigt sich nach 62,3 ms im Frequenzbereich des Beta-Bandes (13-30 Hz). Aufgrund der eindeutigen Verteilung und des Stimulations-abhängigen Auftretens wurde diese Aktivität als „Evoked Vestibular Beta-Band-Response“ (kurz EVBBR) bezeichnet und in der weiteren Analyse hinsichtlich der Quellenlokalisierung und Veränderung im Vergleich zur Ruheaktivität untersucht.

Beim Vergleich der Amplituden- und Latenzwerte aller Rotationsachsen zueinander ergaben sich - wie bereits bei der Analyse des Vest-EP - signifikante Unterschiede für die Amplituden ($F = 6,82$; $p = 0,002$), jedoch nicht für die Latenzen ($F = 2,11$; $p = 0,13$). Darüber hinaus zeigte der post-hoc-t-Test abermals eine signifikant geringere EVBBR-Power, der quadrierten Amplitude von EVBBR, der vertikalen Rotationsachse gegenüber den Werten der horizontalen ($p = 0,002$) und sagittalen ($p < 0,001$) Achse. Im Vergleich der EVBBR-Amplituden der horizontalen und sagittalen Achse selbst waren jedoch keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

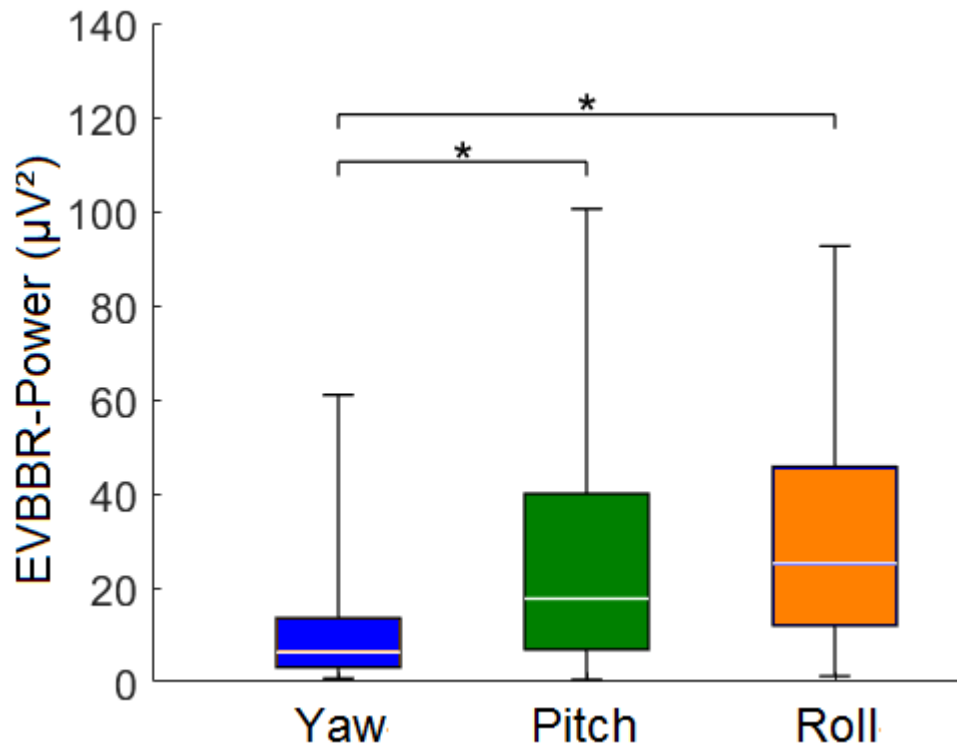


Abbildung 14: Signifikanz der EVBBR-Power-Unterschiede zwischen den Rotationsachsen: Die EVBBR-Power der vertikalen-Yaw-Achse zeigt sich im Vergleich zur horizontalen Pitch- und sagittalen Roll-Achse jeweils signifikant reduziert. Zwischen der EVBBR-Power der horizontalen und sagittalen Achse besteht dagegen kein signifikanter Unterschied.

3.3.3 Korrelation der VestEP-Amplituden und EVBBR-Power

Die Powerveränderungen der EVBBR wiesen bei der vergleichenden Analyse mit den Amplituden aller drei VestEP-Komponenten eine signifikante Korrelation auf. Diese war mit r-Werten von 0,621 ($p < 0,001$) sowie 0,641 ($p < 0,001$) relativ stark zwischen der EVBBR und der N1- bzw. P2-Komponente. Die Korrelation zwischen den Amplitudenwerten der P1-Komponente und der EVBBR fiel dagegen mit einem r-Wert von 0,254 ($p = 0,041$) deutlich geringer aus.

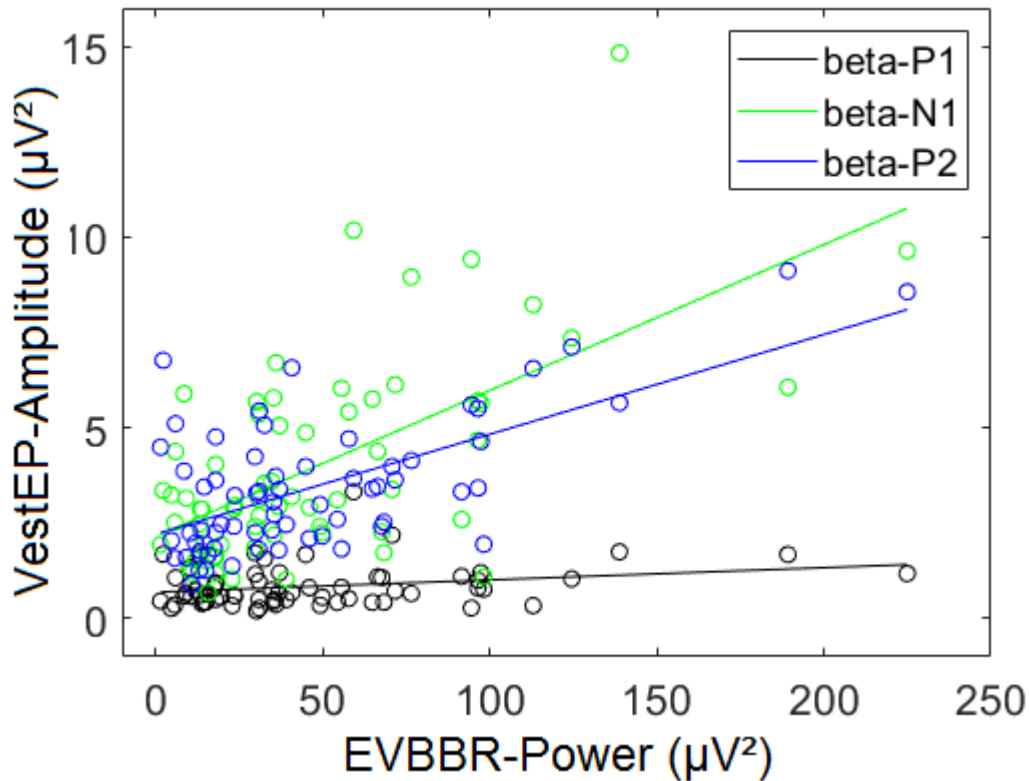


Abbildung 15: Korrelation der VestEP-Amplituden und EVBBR-Power: Diese zeigt sich für alle drei Rotationsachsen signifikant. Besonders stark zeigt sich die Korrelation zwischen der EVBBR-Power und der N1 (grün)- sowie P2 (blau)- Komponente. Geringer fällt sie dagegen für die P1-Komponente aus.

3.3.4 Kortikale Lokalisation der Ursprungsregionen der VestEP und EVBBR

Anhand der eLORETA-Analysen der durch Rotation hervorgerufenen VestEP ließen sich deren kortikale Ursprünge vorwiegend im rechtshemisphärischen parieto-opercularen Kortex, der Area CSv (englisch für „Cingulate Sulcus Visual“), der Area 32, die sich unmittelbar von außen an den anterioren Gyrus cinguli anschließt, sowie der Area 8 mit dem frontalen Augenfeld lokalisieren.

VestEP vs. Ruheaktivität (eLORETA)

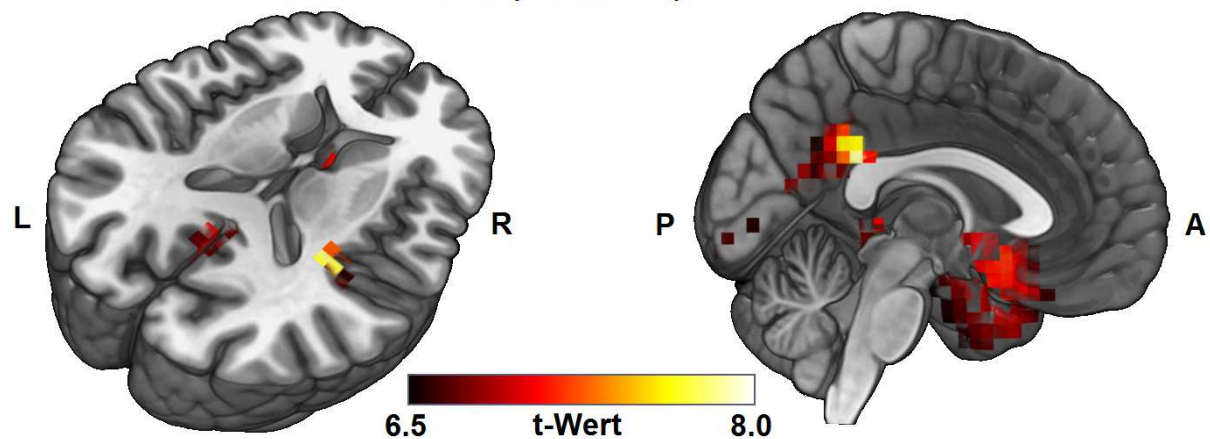


Abbildung 16: Quellenanalyse der durch Rotation hervorgerufenen VestEP mittels eLORETA: Die kortikalen Ursprünge der durch Rotation hervorgerufenen VestEP liegen insbesondere im parieto-opercularen Kortex der rechten Hemisphäre. Außerdem scheinen die Area CSv, die Area 32 und die Area 8 inklusive des frontalen Augenfelds als Quellen der rotationell hervorgerufenen Potenziale zu dienen.

Die größte Amplitude ließ sich dabei während der Rotation um die sagittale Achse über der Area CSv ableiten. Diese zeigte sich neben dem parietalen Operculum beider Hemisphären sowie dem Gyrus fusiformis und lingualis auch als Ursprungsregion für die EVBBR-Aktivität.

EVBBR vs. Ruheaktivität (eLORETA)

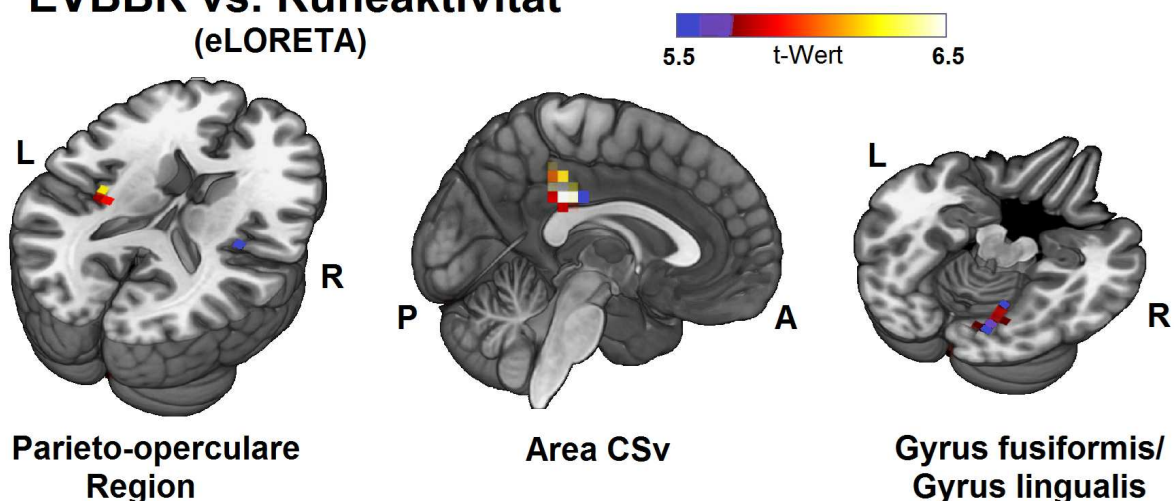


Abbildung 17: Quellenanalyse der durch vestibuläre Stimulation hervorgerufenen Kortexaktivität (EVBBR) mittels eLORETA: Es zeigt sich im Vergleich zur Ruheaktivität eine signifikante Zunahme der Beta-Band-Aktivität in der Area CSv, der parieto-opercularen Region beider Hemisphären (beachte auch blaues Voxel rechts) und der rechts hemisphärischen Gyri fusiformis und lingualis bei vestibulärer Stimulation mittels Rotationen.

3.4 Diskussion des Rotationsexperiments

In dieser Diskussion werden Erklärungsansätze für die Beobachtung der Amplitudenmodulation der VestEP-Komponenten erläutert. Zudem stellen wir anhand unserer Frequenz- und Quellenlokalisierungsanalysen Interpretationsmöglichkeiten der kortikalen Verarbeitung vestibulärer Informationen und Interaktion vestibulär-aktiver Kortexareale dar.

3.4.1 Erklärungsansätze für Amplitudenunterschiede der verschiedenen Rotationsachsen

Ein Erklärungsansatz für die Amplitudenmodulation der VestEP in Abhängigkeit von der Rotationsachse mit der signifikant geringsten Amplitude bei Yaw-Rotationen um die vertikale Achse im Vergleich zu den Roll- und Pitch-Rotationen um die sagittale und horizontale Achse könnte im sogenannten Oddball-Paradigma liegen (Friedman et al. 2001, Squires, Squires et al. 1975). Dieses besagt, dass bei Darbietung sensorischer Stimuli die Amplitudenhöhe Evozierter Potenziale größer wird, wenn in einer Abfolge gleichartiger Stimuli unerwartet und abhängig von der Aufmerksamkeit des Reizaufnehmenden ein andersartiger Stimulus präsentiert wird. Auch wenn bislang leider keine Studien bezüglich der Häufigkeit von Kopfbewegungen im Alltag vorliegen, erscheint es naheliegend, dass eine Kopfrotation um die vertikale Yaw-Achse im Sinne einer Rechts- und Linksdrehung des Kopfes im Alltag häufiger erfolgt als eine Rotation um die horizontale Pitch-Achse im Sinne eines Nickens bzw. Kopfaufrichtens. Eine Seitneigung des Kopfes mittels einer Roll-Rotation um die vertikale Achse stellt vermutlich die seltenste Kopfbewegung dar. Im Rahmen des Oddball-Paradigmas wäre damit eine seltenere Kopfbewegung – vor allem, wenn sie wie hier passiv empfunden wird - mit der Notwendigkeit größerer Aufmerksamkeit und genauerer kortikaler Verarbeitung verbunden als eine alltäglichere und damit weniger „alarmierende“ Kopfbewegung.

Eine weitere Erklärung könnte in der Interaktion zwischen emotionalen und sensorischen Bewertungs- und Verarbeitungssystemen bestehen. Dies macht eine Studie wahrscheinlich, in der Fragebögen, eine visuelle Analogskala sowie der Cortisol- und α -Amylase-Wert im Speichel zur objektivierten Erfassung der Befindlichkeit herangezogen wurden (Winter et al. 2012). Das Ergebnis der Auswertung der Fragebögen und visuellen Analogskala zeigte einen signifikanten

Zusammenhang zwischen passiv erlebten Bewegungsmustern und bestimmten Gemütszuständen. Dabei wurden insbesondere Rotationen um die vertikale Yaw-Achse als deutlich angenehmer empfunden als Rotationsbeschleunigungen um die horizontale Pitch-Achse, die mit einem Zustand erhöhter Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht wurden, und als Rotationsbeschleunigungen um die sagittale Roll-Achse, die im Vergleich mit dem unangenehmsten Gemütszustand beschrieben wurden (Winter et al. 2012). Demzufolge könnte je nach Unbehaglichkeit des Gemütszustands bei der passiven Empfindung von Rotationsbeschleunigungen um die unterschiedlichen Achsen eine zusätzliche emotionale Prozessierung der vestibulären Informationen ebenfalls einen Einfluss auf die Amplitudenmodulation haben.

Einen weiteren Erklärungsansatz könnte die experimentell-bedingte Lagebeziehung zwischen der Rotations-achse und den Gleichgewichtsorganen bieten. Aufgrund der Reizstärken-abhängigen Transformation des Sinnesreizes in eine dazu spezifische Aktionspotenzial-Frequenz sowie die derart kodierte Reizweiterleitung und zentrale Verarbeitung dieser bewirkt eine stärkere periphere Stimulation in der Regel eine größere kortikale Aktivierung. Während bei Drehbeschleunigungen um die vertikale Achse nur der horizontale Bogengang stimuliert wurde, könnten die aufgrund der experimentellen Gegebenheiten circa 1,2 m unterhalb der Ebene der Gleichgewichtsorgane liegenden horizontale Pitch- und sagittale Roll-Achse zu einer zusätzlichen Stimulation der Makulaorgane und weiterer Bogengänge geführt haben.

3.4.2 Frequenzanalyse

Bezüglich der Frequenzanalyse konnte bereits in einer der ersten VestEP-Studien eine Erhöhung der Delta- und Thetaaktivität bei vestibulärer Stimulation im Vergleich zur Ruheaktivität festgestellt werden (Bertora und Bergmann 1995). Die Aktivitätszunahme wurde dabei insbesondere über parietalen und zentralen Kortexarealen beobachtet. Eine aktuelle Studie stellte unter anderem eine signifikante Reduktion der kortikalen Alpha-Aktivität während vestibulärer Stimulation fest (Gale et al. 2016). Diese zeigte sich insbesondere während Yaw-Rotationen über dem Vertex der parietalen Regionen beider Seiten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie, die ebenfalls eine Verminderung der Beta-Oszillationen in diesen Regionen beobachtete, erfassten wir eine signifikante Zunahme der Beta-Band-Aktivität durch vestibuläre Stimulation. Die Beta-Band-Suppression der Studie wurde jedoch nur in den

niedrigen Frequenzbereichen der Beta-Aktivität und nicht in den höheren Frequenzbereichen der Beta-Band-Oszillationen detektiert. Darüber hinaus stellten Wissenschaftler eine Aktivitätszunahme im Gamma-Frequenzbereich fest. Insgesamt könnte demzufolge auch die Studie von Gale et al. bereits als Hinweis auf zuvor nicht dokumentierte hochfrequente Aktivitätsveränderungen des Kortex bei vestibulärer Stimulation gewertet werden. So zeigte unsere als EVBBR bezeichnete, vestibulär-bedingte Zunahme der kortikalen Beta-Oszillationen eine größere Korrelation zu den Amplituden-Modulationen der N1- und P2-Komponente als die Komponenten der Vest-EP selbst zueinander (siehe Kapitel 3.3.3). Eine derartige Beobachtung konnte bereits bei durch Translationen und Tilts hervorgerufenen VestEP gemacht werden (Ertl 2017). Insgesamt könnte diese EVBBR funktionell als möglicher Verbreitungsmodus vestibulärer Informationen und Initiator oder sogar Unterhalter einzelner kortikaler Verarbeitungsschritte vestibulärer Informationen interpretiert werden. Dafür sprechen auch die mittels Quellenanalyse räumlich weit über den Kortex verteilten Ursprungslokalisation der EVBBR, die möglicherweise eine interhemisphärische Informationsvermittlung zwischen der parieto-opercularen Region und der Area CSv mittels EVBBR darstellen (vergleiche *Abbildung 17*). Die Aktivität in den rechts hemisphärischen Gyri fusiformis und lingualis sind dagegen aufgrund der randständigen Lage im Analyse-Bereich nur eingeschränkt beurteilbar, da eine Differenzierung zu ursprünglich zerebellärer Aktivität schwierig erscheint.

3.4.3 Quellenlokalisation der VestEP im Vergleich zu anderen Studien

Die parieto-opercularen Inselregionen, die hinsichtlich ihrer Lokalisation eine Art Analogon zum „parieto-insulären vestibulären Kortex“ (PIVC) des Primaten darstellen könnten, wurden auch in der eLORETA-Quellenanalyse der rotationell-bedingten VestEP reproduzierbar als Ursprungsregion und „Knotenpunkt“ für vestibuläre Kortexaktivität ermittelt.

Zusätzlich zeigte sich jedoch insbesondere die Area CSv des Cingulums als weitere, gut vestibulär-modulierbare und reproduziert darstellbare Kortexregion - wie bereits in einer weiteren aktuellen Studie der Arbeitsgruppe bei der vestibulären Reizung mittels Translationsbeschleunigungen nachgewiesen (Ertl 2017). Eine aktuellere

MRT-Studie über die kortikale Konnektivität der Area CSv lieferte ebenfalls Ergebnisse, die für eine starke Verbindung vestibulär-aktiver Kortexareale mit dieser multisensorischen Area sprechen (Smith, Beer et al. 2018). Dies steht jedoch im Gegensatz zum Großteil der fMRT- und PET-Bildgebungsstudien über vestibulär aktive Kortexareale (Lopez, Blanke et al. 2012, zu Eulenburg, Caspers et al. 2012). Ein Grund für diese Differenz in der Quellenlokalisierung zwischen EEG- und Bildgebungsstudien könnte dabei zum einen in der dort häufigeren Anwendung alternativer vestibulärer Stimulationsarten wie Kalorik, Galvanik und Klick-Tönen liegen, die allesamt eine Stimulationsdauer von mehreren Sekunden erfordern. Die Modulation der Kortexaktivität in der Area CSv erfolgt jedoch insbesondere durch Veränderungen der Beschleunigungsstärke und -richtung, was eine maximale Aktivierung des kortikalen vestibulären Systems zum Zeitpunkt direkt nach der Stimulusänderung sehr wahrscheinlich macht. Die zeitliche Dauer der rein physiologischen Stimulation anhand von standardisierten Bewegungen im dreidimensionalen Raum, die bei Bildgebungsstudien aufgrund von apparativen Gegebenheiten nicht zum Einsatz kommen können, dürfte dabei wesentlich sensitivere Bedingungen zur Detektion früh-aktivierter vestibulärer Kortexareale bieten.

Dabei könnten derartige Aktivitäten der kortikalen Verarbeitung vestibulärer Inputs auf einen mehrschrittigen Prozess hindeuten. Im Sinne einer zunächst „beobachtenden“ und dann „bewertenden“ Verarbeitung vestibulärer Informationen ist zu vermuten, dass unterschiedliche vestibulär-aktive Kortexareale dabei in unterschiedlichem Zeitabstand zur Stimulusdarbietung - und dann auch möglicherweise nur vorübergehend - in Aktion treten. Derartige Erklärungsansätze entsprechend eines zweistufigen Modells der kortikalen Stimulusverarbeitung wurden in der Neurowissenschaft beispielsweise bereits im Bereich der Analyse der kortikalen Verarbeitung des emotionalen Stimulus „Angst“ diskutiert (Kalisch 2009, Paret et al. 2011). Dabei benannten die Forscher eine frühe „Implementationsphase“ zur Abgleichung der Empfindung mit bisherigen, im Arbeitsgedächtnis gespeicherten emotionalen Wahrnehmungen und eventuellen Selektion der Verarbeitungsstrategie. Daran würde sich laut der Metaanalyse eine spätere „Überwachungsphase“ anschließen, die der Speicherung der Emotion im Arbeitsgedächtnis und der Überprüfung der jeweiligen Reaktion auf den Reiz dienen könnte. Die in diesen Studien anhand mittels fMRT dargestellte Aktivität involvierter Kortexareale variierte

dabei – wie in unserem Experiment ebenfalls vermutet - in zeitlicher Abhängigkeit zum Stimulus und damit abhängig von der Verarbeitungsphase.

Abgesehen von der gegebenenfalls ungeeigneten Stimulus-Dauer der in Bildgebungs-Studien angewandten vestibulären Stimulationsmethoden könnte eine weitere Erklärung für die dabei nur seltene Detektion der Area CSv auch in der resultierenden Reizempfindung der jeweiligen Stimulationsmodalität liegen. So wird insbesondere bei galvanischer Stimulation häufig ein Schwindelgefühl ausgelöst, jedoch keine oder nur selten eine konkrete Bewegungsrichtung empfunden. Eine stetige, gerichtete Eigenbewegungswahrnehmung könnte jedoch für die Aktivierung der Area CSv als multisensorisches Areal eine große Rolle spielen. Darauf deuten unter anderem fMRT-Studien hin, in denen die Area CSv nur dann eine Aktivierung zeigte, wenn eine visuelle Wahrnehmung einer beständigen Eigenbewegung möglich war, jedoch nicht, wenn dies durch weitere visuelle Stimuli verhindert wurde (Cardin und Smith 2010, Smith, Wall et al. 2012, Wall und Smith 2008). Die Unabhängigkeit der Area CSv-Aktivität bei Eigenbewegungswahrnehmung von rein visueller Rezeption konnte dabei in einem weiteren fMRT-Experiment gezeigt werden, in dem die Area CSv auch bei rein vestibulärer Stimulation Aktivität zeigte (Smith, Wall et al. 2012). Auch wenn in letzterem Experiment ebenfalls die GVS als Stimulationsmethode zum Einsatz kam, spricht die Detektion der Area CSv in dieser Galvanik-Studie nicht gegen unsere Theorie der Notwendigkeit einer konsistenten Wahrnehmung der Eigenbewegung für die Aktivierung der Area CSv. So lässt sich dies durch die Anwendung eines sinusoidalen Stimulus im niederfrequenten Bereich erklären, der insbesondere in Frequenzbereichen von 0,1 bis 1 Hz bei 100% aller Teilnehmer einer Galvanik-Studie das Gefühl einer Eigenbewegung auslöste (Stephan et al. 2005). Nahezu zwei Drittel der Probanden beschrieben diese dabei im Liegen als Rechts- bzw. Linksdrehung um die vertikale Yaw-Achse und knapp ein Drittel als Bewegungseindruck eines Kippens nach rechts und links im Sinne einer Rotation um die sagittale Roll-Achse.

Abgesehen von der Area CSv und den parieto-opercularen Kortexregionen ließen sich auch frontale Kortexareale als Ursprungsquellen von VestEP ermitteln. Insbesondere das anteriore Cingulum wurde bereits in zahlreichen EEG-Studien über den „vestibulären Kortex“ mit einer Stimulusdarbietung von < 30 ms als vestibulär-aktives Kortexareal detektiert, was ebenfalls auf einen frühen Einfluss der Region in die kortikale Verarbeitung vestibulärer Stimuli hindeuten könnte

(Kammermeier et al. 2015, Todd, McLean et al. 2014a, Todd et al. 2014b). In Bildgebungsstudien über vestibuläre Kortexaktivität kommen frontale Kortexareale jedoch deutlich seltener zur Darstellung. Dabei bleibt zum einen zu bedenken, dass aufgrund der Limitierung der EEG bei der kortikalen Quellenlokalisation Fehlinterpretationen nicht-kortikaler elektromagnetischer Signale als künstliche Ursprungsquellen für Oszillationen ausgeschlossen werden müssen (Todd, McLean et al. 2014a). Auf der anderen Seite könnte die Differenz der Darstellung frontaler Kortexregionen zwischen Bildgebungs- und EEG-Studien aber auch in der höheren Sensitivität der EEG für kurze, intermittierende Potentiale begründet liegen, die sich aus deren hervorragendem temporalem Auflösungsvermögen und der Möglichkeit repetitiver Stimulationen ergibt.

4. Referenzsystemexperiment

4.1 Motivation des Referenzsystemexperiments

Das Referenzsystemexperiment diente der Prüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie „Diverse spatial reference frames of vestibular signals in parietal cortex“ von Chen, De Angelis und Angelaki am Primaten auf den menschlichen Kortex (Chen, Deangelis et al. 2013). In dieser wurde untersucht, inwiefern die drei Referenzsysteme unserer kortikalen Raumwahrnehmung, also die Körperposition, die Kopfposition und die Blickrichtung, bei der Verarbeitung vestibulärer Informationen in den unterschiedlichen vestibulär-assozierten Kortexareale repräsentiert sind. Im Fokus der Analyse standen dabei die ventrale intraparietale Area (VIP), der parietoinsuläre vestibuläre Kortex (PIVC) und die visuelle, bewegungssensitive Area im dorsalen Anteil der mediosuperioren temporalen Area (MSTd). Dazu variierten Chen und Kollegen in ihrem Experiment die Referenzsystemnutzung bei vestibulärer Stimulation. Dies erfolgte durch die Darbietung von je einem Fixpunkt für die Kopfposition und die Blickrichtung sowie die Ausführung von zehn unterschiedlich ausgerichteten Translationsbewegungen einer dreidimensionalen Bewegungsplattform in der horizontalen Ebene. In der „Eye-versus-Head-Condition“ wurde dadurch eine Veränderung der Blickrichtung relativ zur gleichbleibenden Kopf- und Körperposition erzwungen. Die „Head-versus-body-Condition“ sorgte durch eine mittels Fixationspunkt vorgegebene Kopfdrehung für eine Variierung der Kopfposition im Bezug zur Körperposition. Die Blickrichtung blieb dabei relativ zur Kopfausrichtung gleich. In der Makaken-Studie erfolgte die Registrierung der dadurch hervorgerufenen neuronalen Zellantwort in den zuvor via struktureller MRT und Elektroden-Mapping identifizierten vestibulären Kortexareale mittels invasiver Elektrodenmessung. Die Studie ließ einen signifikanten Unterschied in der Repräsentation der unterschiedlichen Referenzsysteme in den multisensorischen vestibulären, visuellen und intermediären Arealen der Primaten erkennen und lieferte insofern weitere Erkenntnisse über die multimodalen Verarbeitungsprozesse und die möglichen Hierarchien der vestibulären Kortexareale. So hatte das vestibuläre Areal PIVC vorwiegend mit einem Kopf- und Körperbezogenen Referenzsystem gearbeitet, während das Referenzsystem im visuellen Areal MSTd vorwiegend Augen-bezogen war.

Um die Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf das zentrale vestibuläre System des Menschen zu prüfen, wurde das experimentelle Design der Studie weitgehend übernommen. Änderungen erfolgten bei der Bewegungsdarbietung durch die Bewegungsplattform, indem die Richtungsvariabilität der translationalen Beschleunigungen auf die drei unterschiedlichen Ausrichtungen der Fixpunktdarbietungen und damit Kopfposition und Blickrichtung beschränkt wurde. Darüber hinaus untersuchten wir neben den beschriebenen Abweichungskonstellationen von Blickrichtung gegen Kopf- und Körperposition („Eye-versus-Head-Condition“) und Kopf- und Blickrichtung gegen Körperbewegung („Head-versus-Body-Condition“) auch die Konstellation der Gleichrichtung von Blick- und Körperposition gegen die dazu inkongruente Kopfausrichtung.

4.2 Material und Methoden des Referenzsystem-experiments

4.2.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv des Referenzsystemexperiments war identisch mit dem des Rotationsexperiments wie unter 3.2.1 beschrieben. Vorgehen, Ein- und Ausschlusskriterien waren ebenfalls dieselben. Aufgrund von starken Artefakten mussten die Daten von sieben Probanden in diesem Experiment ausgeschlossen werden. Jeder Proband durchlief zuerst das Rotationsexperiment und anschließend drei bis vier (im Durchschnitt 3,73) Durchgänge des Referenzsystem-Experiments. Gründe für den Abbruch des Experiments nach 3 Durchgängen waren dabei neben technischen Problemen vor allem in der Erschöpfung der Probanden trotz kürzerer Pausen begründet. Als Gründe dafür nannten diese ein Nachlassen des Konzentrationsvermögens, Kopfschmerzen, eine Beeinträchtigung durch die sehr fixierte Körperhaltung und die Ermüdung der Augen bei der Fixation des Fixpunkts im dunklen Raum.

Die Gesamtdauer der Experimente belief sich einschließlich der circa 30 Minuten für die Probandenaufklärung und der Vorbereitung des Experiments inklusive des Setzens der EEG-Haube auf zwei bis zweieinhalb Stunden.

4.2.2 Aufbau und Durchführung des Referenzsystemexperiments

Die Programmierung der standardisierten Plattform-Beschleunigungen, der zeitlich

dazu koordinierten Fixpunktdarbietung für die Augen- und Kopfposition sowie die Generierung eines weißen Rauschens erfolgte ebenfalls über MatLab (Version 2010b). Das EEG wurde analog zum Rotationsexperiment über die 32-Elektroden-Kanal-Haube (actiCap, Brain Products, Gilching, Germany) mithilfe des Brain Vision Recorders (Software Version 1.20) nach einer erneuten Validierung und einer Überprüfung der Haubenposition aufgezeichnet.

Das Equipment und die Positionierung des Sportschalensitzes, des Flachbildschirms und der zwei 3D-Beschleunigungssensoren (Brain Products, Gilching, Germany) auf der Hexapod-Bewegungsplattform (Moog® 6DOF2000E, Firma MOOG, New York, USA) entsprachen dem Aufbau des Rotationsexperiments (siehe 3.2.2). Zusätzlich wurde ein größenverstellbares Gummistirnband mit einer Eye-Tracking-Kamera (EyeSeeTec, Munich Germany) und einem darauf platzierten 5-Punkt-Laser verwendet. Diese Konstruktion diente der Standardisierung der bewusst variierten Kopfpositionierung durch den Probanden. Um die aufgabenspezifische Kopfpositionierung bei gleichzeitiger Minimierung ungewollter Kopfbewegungen während des Experiments zu gewährleisten, wurde hier auf die Verwendung einer Zervikalstütze verzichtet und lediglich das Klettverschlussband zur Fixierung des Kopfes am Sportschalensitz verwendet. Das Gummistirnband mit dem Laser und der Kamera wurden zusätzlich zum Fixierungsband und den Kopfhörern am Kopf des Probanden angebracht. Anhand einer Fixpunktprojektion wurde der 5-Punkt-Laser so ausgerichtet, dass der Mittelpunkt des Lasers und die beiden Laserpunkte rechts und links davon, eine horizontale Linie auf Augenhöhe des Probanden bildeten. Durch die Platzierung der rechts und links vom Lasermittelpunkt projizierten Punkte auf den waagrechten Linien seitlich des Fixkreuzes sollte eine seitliche Kopfneigung bei der Kopfpositionierung verhindert werden. Dies ermöglichte eine standardisierte Veränderung der Kopfposition um die lediglich vertikale Rotationsachse und sollte eine einheitliche Voraussetzung für die Reizungen des peripheren vestibulären Systems während der unterschiedlichen Kongruenzbedingungen ermöglichen.

Die Beschleunigungen erfolgten in einem Winkel von 0° nach vorne sowie in einem Winkel von -20 ° schräg nach rechts beziehungsweise +20 ° schräg nach links vorne. Eine weitere, visuelle Programmierung sorgte für die gleichzeitige Darbietung von zwei Fixpunkten auf dem Flachbildschirm. Der erste Fixpunkt in Form eines „X-“ für die Ausrichtung der Kopfposition erschien dabei in Augenhöhe des Probanden exakt mittig oder um 20 ° nach rechts oder links versetzt zwei Sekunden vor der Bewegung

der Bewegungsplattform. Der zweite Fixpunkt wurde eine Sekunde vor Beginn der Bewegung als „+“ dargeboten und gab die Blickrichtung des Probanden vor, die nach der Bewegung der Augen auf den zweiten Fixpunkt beibehalten werden sollte. Die Position des zweiten Fixpunkts lag dabei entweder auf dem Ersten oder um -20° nach rechts oder $+20^\circ$ nach links versetzt dazu.

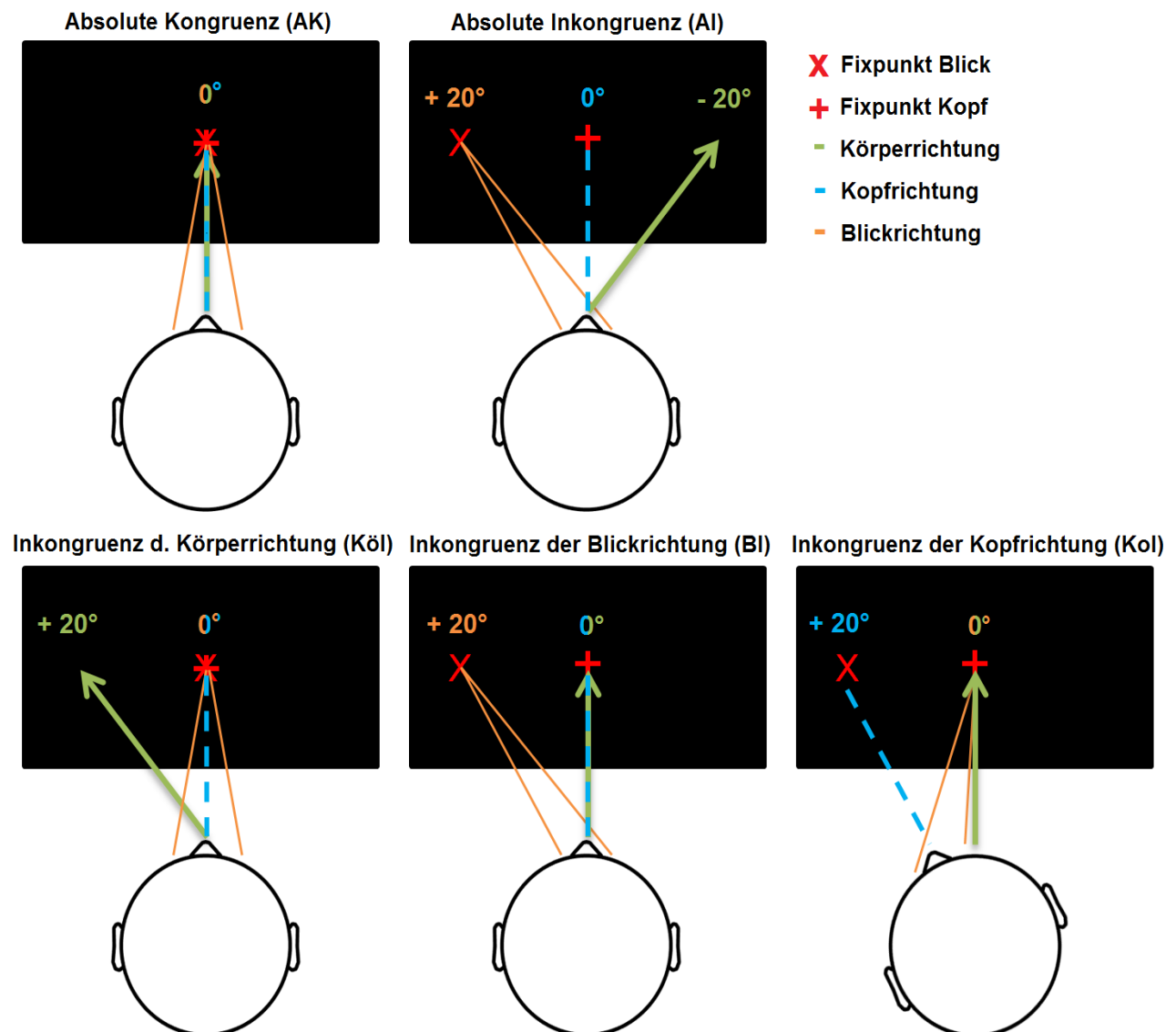


Abbildung 18: Schematische Darstellung Kongruenz- und Inkongruenz-Bedingungen des Referenzsystemexperiments: Für jede Kongruenzbedingung ist jeweils eine Konstellation der Referenzsystem exemplarisch dargestellt (zur Übersicht über alle Konstellationen siehe Tabelle 2). Zur Schaffung der fünf unterschiedlicher Kongruenzbedingungen der Richtung der Referenzsystem Körper, Blick und Kopf diente eine Bildschirm-Darstellung von Fixpunkten für die Blick- (X) und Kopfrichtung (+) sowie eine standardisierte Bewegung der Bewegungsplattform zur Veränderung der Körperrichtung. Die Positionen der Fixpunkte dabei mit einem maximalen Winkel von -20° nach links oder $+20^\circ$ nach rechts zueinander und mit einem maximalen Winkel von 40° zur Plattformbewegung versetzt. Die Ausrichtungen der Referenzsysteme wurden pseudo-randomisiert variiert.

Die Richtung der Plattform-Beschleunigung und damit der Körperbewegung, die Ausrichtung des Kopfes und der Blickrichtung zueinander wurden pseudo-randomisiert variiert. Die Bedingung waren dabei eine maximale Abweichung der Kopf- und Blickausrichtung von 20° sowie eine maximale Abweichung von 40° zwischen der Körperbewegungsrichtung und dem jeweiligen anderen Referenzsystem. Auf diese Weise wurden bezüglich der Bewegungsausrichtung fünf unterschiedliche Grade der Kongruenz zwischen den drei Referenzsystemen generiert, die jeweils 48-mal pro Bedingung randomisiert dargeboten wurden: die absolute Kongruenz aller Referenzsystemrichtungen (AK), die absolute Inkongruenz dieser (AI), die Kongruenz der Blick- und Kopfausrichtung bei dazu inkongruenter Körperbewegung (Köl), die Kongruenz der Kopf- und Körperausrichtung bei dazu inkongruenter Blickrichtung (BI), und die Kongruenz der Körper- und Blickrichtung bei abweichender Kopfausrichtung (Kol) (siehe *Tabelle 2* und *Abbildung 18*).

	Referenzsystemrichtung		
	Kopf	Blick	Körper
Absolute Kongruenz (AK)	-20°	-20°	-20°
	0°	0°	0°
	+20°	+20°	+20°
Inkongruenz der Kopfausrichtung (Kol)	0°	-20°	-20°
	0°	+20°	+20°
	-20°	0°	0°
	+20°	0°	0°
Inkongruenz der Blickrichtung (BI)	-20°	0°	-20°
	+20°	0°	+20°
	0°	-20°	0°
	0°	+20°	0°
Inkongruenz der Körperbewegung (Köl)	-20°	-20°	0°
	-20°	-20°	+20°
	+20°	+20°	0°
	+20°	+20°	-20°
	0°	0°	-20°
	0°	0°	+20°
Absolute Inkongruenz (AI)	-20°	0°	+20°
	+20°	0°	-20°
	0°	-20°	+20°
	0°	+20°	-20°

Tabelle 2: Variationen der Referenzsystemkonstellationen: Es gibt fünf unterschiedliche Bedingungen in Bezug auf die Kongruenz der Referenzsystem Kopf, Blick und Körper zueinander. Die Winkelmaße in den Zeilen geben jeweils die Ausrichtung der Referenzsysteme an. 0° entsprechen einer exakt geraden Ausrichtung nach vorne, -20° einer Ausrichtung in diesem Winkelgrad nach links vorne und $+20^\circ$ einer entsprechenden Ausrichtung nach rechts vorne. Die Richtung der Körperkoordinate ist dabei durch die Bewegung der Plattform vorgegeben, die Ausrichtungen der Kopf- und Blickkoordinate durch eine Fixpunktprojektion auf einem sich gleichförmig mit der Plattform bewegendem Bildschirm (Visualisierung des Experiments: siehe Abb. 18). Es ergeben sich demzufolge 21 unterschiedliche Referenzsystemkonstellationen während des Experiments.

4.2.3 Datenanalyse des Referenzsystemexperiments

4.2.3.1 Vorverarbeitung der Daten

Die Erfassung und Vorverarbeitung der Daten erfolgte in beiden Experimenten äquivalent und ist unter 3.2.3.1 beschrieben.

4.3.2 Weitere Datenanalyse

Die vorverarbeiteten Daten wurden im Bereich von -500 bis 3000 ms bezüglich des Beginns der Plattform-Bewegung, der durch die Bewegungssensoren genau erfasst wurde, in Zeitintervalle eingeteilt. Dies stellt die Voraussetzung für die genauere Analyse der EEG-Daten und vorkommender EP in drei zeitlichen Abschnitten des Experiments dar: Einer Ruhephase von -500 bis 0 ms vor Bewegungsbeginn als Messbasis der erhobenen Daten, einer Bewegungsphase während der Bewegung von 0 bis 1750 ms und einer Erholungsphase nach Ende der Bewegung von ungefähr 1250 ms.

An den Zeitintervallen wurden jeweils eine Baseline-Korrektur relativ zur EEG-Aktivität 500 ms vor dem Bewegungsbeginn vorgenommen. Für die fünf Referenzsystembedingungen und für alle Bedingungen gemeinsam wurden die jeweiligen Mittelwerte berechnet.

Um die zeitliche Dynamik der hervorgerufenen Oszillationen zu untersuchen, wurde eine Wavelet-Analyse der vorher beschriebenen Zeitintervalle durchgeführt. In dieser wurde mithilfe linearer Schritte und einer komplexen Morlet-Transformation ein Frequenzspektrum von 1 bis 45 Hz analysiert. Der Output (-500 bis 0 ms) wurde z-transformiert. Diese Transformationen wurden für die Daten aller Probanden durchgeführt. Anschließend wurden die jeweiligen Mittelwerte der Oszillationen für die 5 unterschiedlichen Referenzsystembedingungen und für alle Bedingungen gemeinsam bestimmt. Eine visuelle Inspektion der Zeit-Frequenz-Analysen ließ

erkennen, dass die EEG-Aktivitäten im Delta- und Theta-Band am größten waren. Aus diesem Grund wurden alle weiteren Analysen nur für die Frequenzbereiche von 2 - 4 Hz (delta) und von 5 - 7 Hz (theta) durchgeführt.

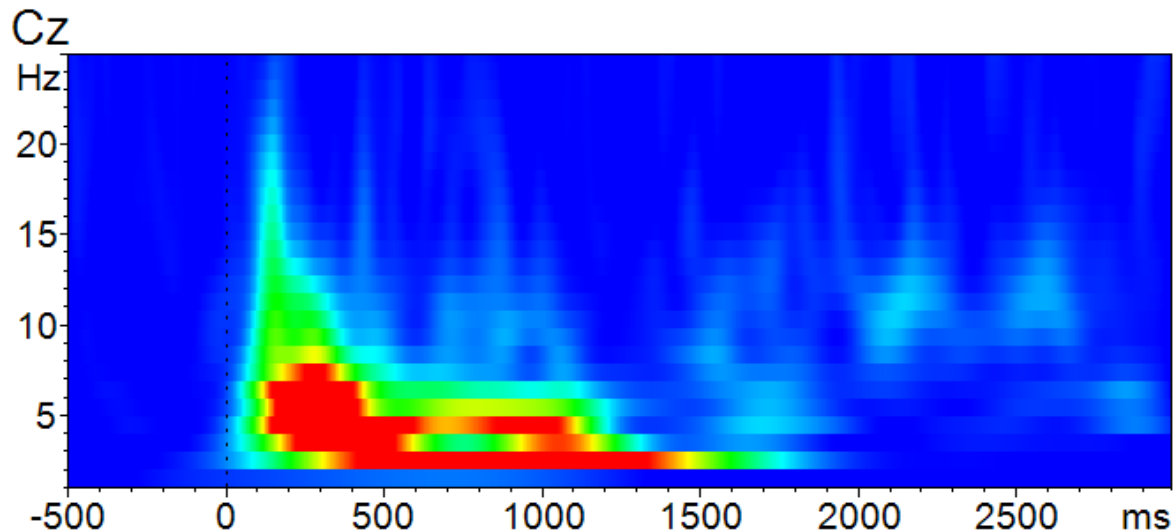


Abbildung 19: Farblich-kodierte Frequenzverteilung der EEG-Aktivität im zeitlichen Bezug zur Bewegungsphase zwischen 0 und 1750 ms (rot=starke Repräsentation bis blau=schwache Repräsentation): Die Frequenzanalyse der über Cz als Referenzelektrode gemittelten Kortexaktivität zeigt während der gesamten Bewegungsphase des Experiments von 0 bis ca. 1750 ms ein deutliches Maximum im Bereich von 1-7 Hz, was dem Frequenzspektrum des Delta- (2-4 Hz) und Theta-Bands (5-7 Hz) entspricht. Die gemessenen Frequenzen umfassen dabei lediglich für den geringen Zeitraum zwischen 100 bis 200ms auch Bereiche von Beta-Band-Aktivität (14-30 Hz). Alpha-Aktivität (8-13 Hz) wurde ebenfalls registriert. Das Maximum der elektroenzephalographisch-erfassten Aktivität liegt im Bereich von 100 bis 500 ms nach Bewegungsbeginn.

Zur Lokalisierung der räumlich verteilten Ursprünge der oberflächlich gemessenen EEG-Aktivität wurde, wie bereits unter 3.2.3.2 erläutert, die kostenlos erhältliche eLORETA-Software verwendet. Die Mittelwerte der EP wurden in die LORETA-Software eingespeist. Eine Transformationsmatrix zur Schätzung der Aktivitätsursprünge wurde angewendet. Der Unterschied zwischen dem Messbasis-Intervall vor der Plattform-Bewegung und der Bewegungszeitabschnitte wurde berechnet. Basierend auf diesem Unterschied wurden sechs "regions of interest" (ROIs) definiert. Bei den ROIs handelte es sich um den operkulo-insulären Kortex (OP2/PIVC), den Gyrus temporalis medialis (MTG), die Area CSv (CSv), den Gyrus praefrontalis medialis (PFm), den Gyrus frontalis medialis (MFG) und die Area V1, die Area striata des visuellen Kortex. Die Area V1 wurde als Kontrollregion mit in die Analysen einbezogen, da sie keinen signifikanten Unterschied im Ruhe-Stimulations-

Vergleich zeigte. Die als ROIs identifizierten Regionen wurden anhand der SPM-Anatomie-Toolbox, die auf der Basis von zytoarchitektonischen Kartierungen und funktionellen Bildgebungsdaten erstellt wurde, identifiziert und benannt (Caspers et al. 2006, Eickhoff et al. 2006, Malikovic et al. 2007). Die Area CSv ist in dieser jedoch nicht erfasst und wurde anhand des Vergleichs mit anderen Studien über den „vestibulären Kortex“ definiert (Ertl 2016, Smith, Wall et al. 2012).

Die EEG-Aktivitäten der einzelnen ROIs wurde mithilfe des Wilcoxon-rank sum-Tests verglichen.

Zusätzlich zur zeitlichen Analyse der EP durch eLORETA wurden auch die Delta- und Theta-Oszillationen zur Verarbeitung in die Software importiert. Dabei wurden die Kreuzspektren der zeitlichen Varianz unter Anwendung einer Gauß'schen Fensterfunktion mit einem Umfang von 20 Datenpunkten berechnet. Die berechneten Kreuz-Spektren wurden dann frequenzweise in räumliche Signalquellen transformiert. Der t-Test wurde jeweils paarweise durchgeführt, um die Grundaktivität mit der Hauptaktivität während der Plattform-Bewegung vergleichen zu können.

4.3 Ergebnisse des Referenzsystemexperiments

4.3.1 Frequenzanalyse

Bei der Frequenzanalyse zeigte sich eine hochsignifikante Zunahme der niederfrequenten Delta- und Theta-Aktivität während der Bewegungsphase (siehe *Abbildung 12* in 4.3.3). Sowohl im Vergleich zur vorangehenden Ruhephase (Delta: $t = 4,15$, $p < 0,001$; Theta: $t = 6,67$, $p < 0,001$) als auch zur nachfolgenden Erholungsphase (Delta: $t = 3,94$, $p < 0,001$; Theta: $t = 5,50$, $p < 0,001$) ergaben sich signifikante Aktivitätszunahmen beider Frequenzbänder während der passiven Bewegung. Darüber hinaus zeigte sich für die vergleichende Frequenzanalyse der niederfrequenten Delta- und Theta-Bänder zwischen Ruhe- und Erholungsphase jedoch nur ein signifikanter Anstieg der Theta-Aktivität in der Erholungsphase gegenüber der anfänglichen Grundaktivität (Delta: $t = 0,76$, $p = 0,45$; Theta: $t = 2,58$, $p < 0,05$).

Für den Vergleich der Delta- und Theta-Aktivitätsänderungen zwischen den unterschiedlichen Bedingungen mittels einer ANOVA-Analyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Delta: $F = 0,67$, $p = 0,61$; Theta: $F = 0,37$, $p = 0,83$).

Eine Analyse der Alpha-Power, das heißt der quadrierten Amplitude, konnte im

Vergleich zwischen Ruhe- und Bewegungsphase nur auf Ebene von Einzelanalysen der Ableitungen dreier Probanden signifikante Unterschiede feststellen ($p < 0,05$). Diese bestanden in einer signifikant geringeren Alpha-Aktivität während der passiven Bewegung gegenüber der Grundaktivität in der Ruhephase. Auch wenn sich keine signifikanten Unterschiede für die Einzelanalysen der übrigen Probanden ergaben, zeigte sich für die Alpha-Frequenzanalyse keines einzigen Probanden eine Zunahme der Aktivität bei Stimulation durch die Bewegungsserien.

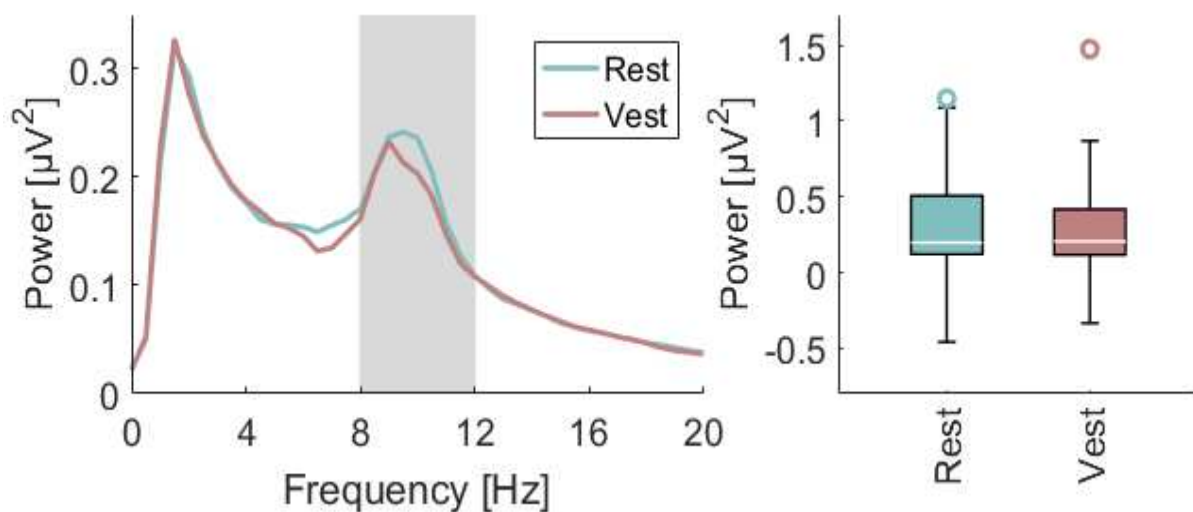


Abbildung 200: Vergleich der Alpha-Power zwischen Ruhe (hellblaue Kurve)- und Bewegungsphase (rosafarbene Kurve): Das Alpha-Band ist definiert durch eine Frequenz von 8-12 Hz (siehe grau-unterlegten Bereich links). Bereits bei Inspektion dieser Grafik zeigt sich ein beinahe identischer Kurvenverlauf für die Power der Alpha-Aktivität in der Ruhe- und Bewegungsphase. Auch bei genauerer Betrachtung der Alpha-Power lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (siehe Balkendiagramm rechts).

4.3.2 Quellenanalyse des Referenzsystemexperiments

Als aktivierte Kortexregionen bei vestibulärer Stimulation erwiesen sich auch im Zuge der eLORETA-Analyse des Referenzsystemexperiments hauptsächlich die Area CSv, die hintere Inselrinde (PIVC) und das Operculum (OP2), die Area PFm (für „magnozelluläre Subregion des parietalen inferioren Gyrus marginalis“) sowie der Gyrus frontalis medialis (MFG) und Gyrus temporalis medialis (MTG) (siehe *Abbildung 21*).

Bewegungsphase - Ruhephase (eLORETA)

ausgewählte ROIs

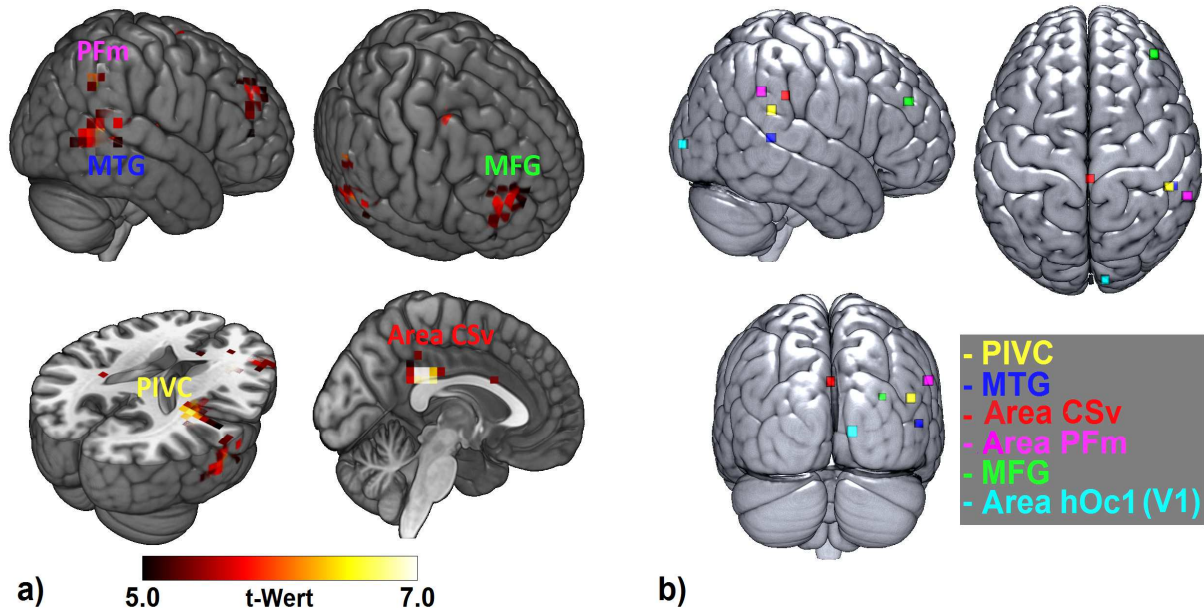


Abbildung 21: Aktivierte Kortexregionen bei vestibulärer Stimulation und Zuordnung der ROIs (=regions of interest): a) Mittels eLORETA lokalisierte aktivierte Kortexareale bei Stimulation im Vergleich zur Ruhephase und deren Signifikanz anhand des farblich-kodierten t-Werts: Es zeigen sich insbesondere die Area CSv über dem Balken, die hintere Inselrinde (PIVC) und das Operculum, die Area Pfm sowie der MFG und der MTG mit einer signifikanten Zunahme ihrer Aktivität im Vergleich zur Ruhephase. b) Darstellung der zuvor ausgewählten ROIs (siehe 4.3.2) PIVC (posteriorer insulärer vestibulärer Kortex), MTG (Gyrus temporalis medialis), Area CSv (Cingulum), Area PFM (Gyrus praefrontalis medialis), MFG (Gyrus frontalis medialis) und die Area V1/hOc1 (Area striata des visuellen Kortex) zum Vergleich mit a). Die Area V1 zeigte dabei keinen signifikanten Unterschied im Ruhe-Stimulations-Vergleich, wurde aber als Kontrollregion mit in die Analysen einbezogen.

Signifikante Unterschiede beim Vergleich der Aktivierung dieser Kortexregionen durch die unterschiedlichen Bedingungen ließen sich allerdings nur in der Area Pfm feststellen und interessanter Weise nur dann, wenn eine Inkongruenz der Kopfposition zu den übrigen Referenzsystemen vorlag. Die signifikanteste Differenz zeigte sich dabei im Vergleich zwischen den Bedingungen der vollständigen Kongruenz und der absoluten Inkongruenz aller Referenzsysteme zueinander ($p = 0,014$). Außerdem konnten signifikante Unterschiede der Aktivität der Area Pfm beim Vergleich der Bedingungen „Absolute Kongruenz“ und „Inkongruenz der Kopfrichtung“ ($p = 0,029$), „Absolute Inkongruenz“ und „Inkongruenz der Blickrichtung“ ($p = 0,035$) sowie „Inkongruenz der Blickrichtung“ und „Inkongruenz der Kopfrichtung“ ($p = 0,045$) festgestellt werden (siehe *Abbildung 22*).

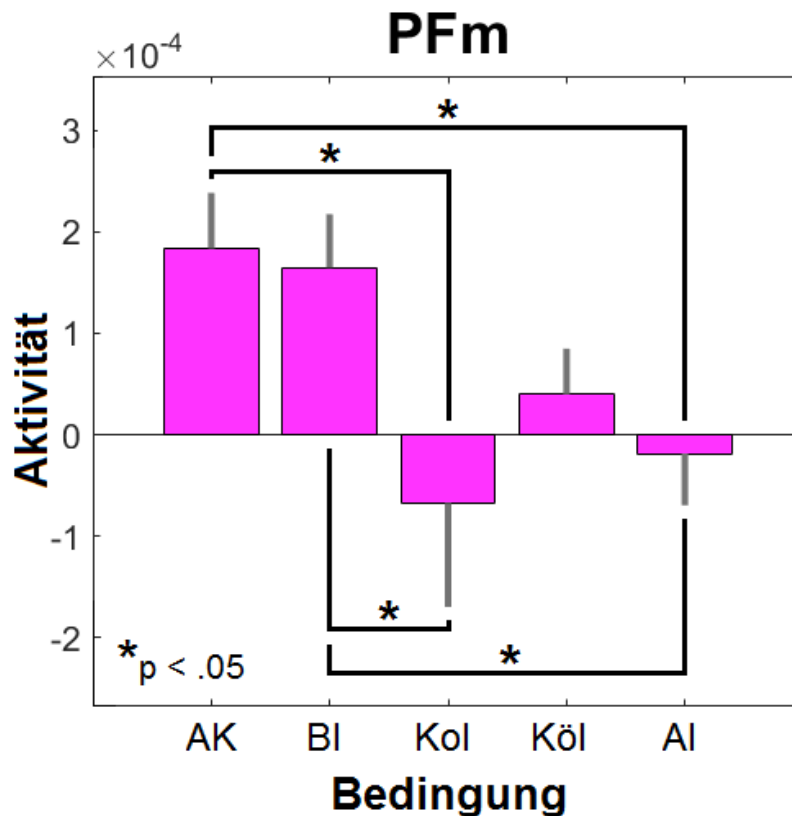


Abbildung 22: Signifikanz der Aktivitätsunterschiede in Area PFm während der unterschiedlichen (In)Kongruenzbedingungen (AK = absolute Kongruenz, BI = Inkongruenz der Blickrichtung, Köl = Inkongruenz der Körperbewegungsrichtung, Kol = Inkongruenz der Kopfrichtung, AI = absolute Inkongruenz): Bei einem p -Wert von $<0,05$ zeigte sich dabei der größte signifikante Unterschied im Vergleich zwischen den Bedingungen der vollständigen Kongruenz und der absoluten Inkongruenz aller Referenzsystem zueinander. Außerdem konnten signifikante Unterschiede beim Vergleich zwischen vollständiger Kongruenz und Inkongruenz der Kopfrichtung, vollständiger Inkongruenz und Inkongruenz der Blickrichtung sowie Inkongruenz der Blickrichtung und Inkongruenz der Kopfrichtung festgestellt werden. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich im Vergleich der Inkongruenz der Körperbewegungsrichtung zu den anderen Bedingungen. Die größte Rolle scheint insgesamt die Inkongruenz der Kopfrichtung zu spielen.

Anhand einer Frequenzband-spezifischen Quellenanalyse scheinen darüber hinaus folgende Kortexareale als Ursprungsquellen für Delta- und Theta-Frequenzen zu fungieren: die bilaterale Inselregion und das Operculum, der Gyrus orbitalis medialis (MOG) und der MFG, die Area CSv und das anteriore Cingulum (siehe *Abbildung 23*).

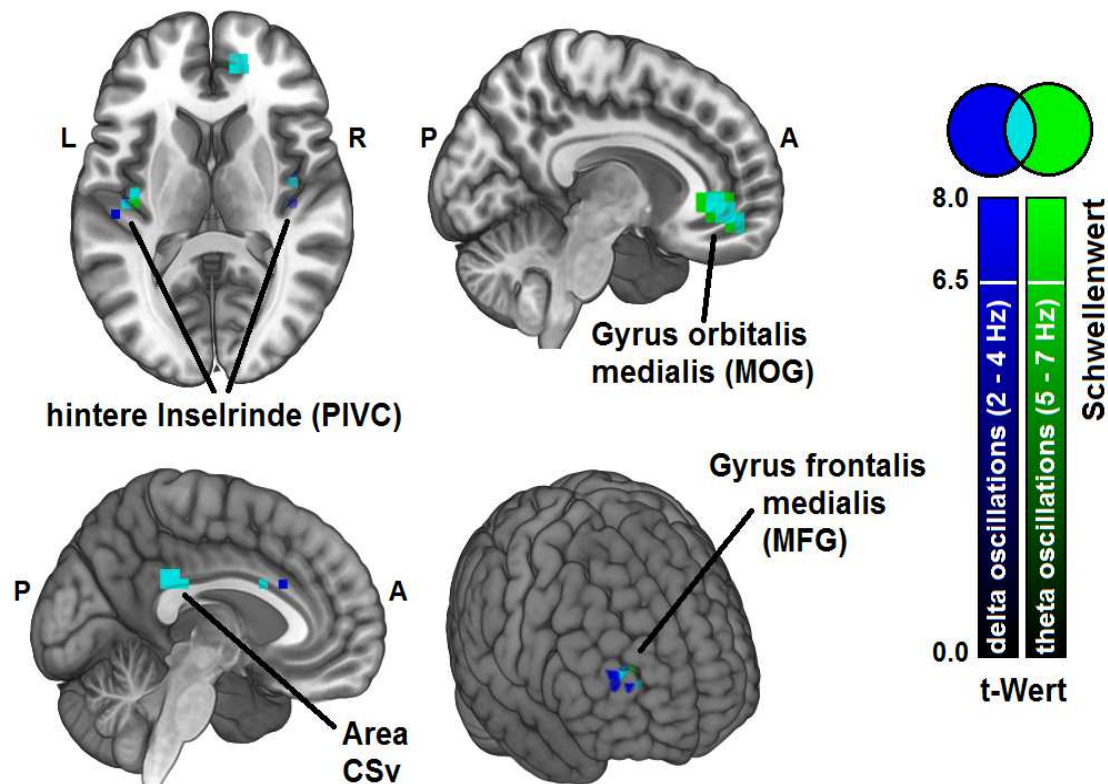


Abbildung 23: Ursprungsquellen der farblich-kodierten Delta (2-4 Hz; blau)- und Theta (5-7 Hz; grün)-Frequenzen (türkis = beide Frequenzbereiche umfassend). Eine farblich-kodierte frequenzspezifische Quellenanalyse der ROIs ergab eine signifikante Aktivitätserhöhung in beiden Frequenzen im PIVC und Operculum beider Hemisphären, der Area CSv, dem MOG und der MFG.

4.3.3 Vest-EP

Trotz Optimierung der Stimuli für das primäre Ziel der Frequenzanalyse ließen sich zumindest bei Betrachtung der über allen Probanden gemittelten Kortexaktivitäten vestibulär evozierte Potenzialänderungen erkennen. Dabei imponierte eine Potenzialkonfiguration zum Beginn der Beschleunigung im Zeitraum von 0 bis 200ms und damit maximalen Krafteinwirkung, die mit den frühen Ausschlägen der P1-, N1- und P2-Komponenten des Rotationsexperiments vereinbar ist (siehe auch 3.3.1 und *Abbildung 10*). Insbesondere die N1- und P2-Komponente erscheinen dabei gut identifizierbar. Darüber hinaus zeigt sich eine sehr ähnliche Konfiguration am Beginn der Rückstellbewegung aus der Ziel- in die Ausgangsposition. Betrachtet man die Beschleunigungsphasen einer einzelnen Stimulation, die aus der Beschleunigung in die jeweilige Richtung, einer Abbremsung bei Erreichen der Zielposition sowie einer Beschleunigung zurück in Richtung Ausgangsposition und einer erneuten Abbremsung zum Erreichen dieser besteht, erscheint es naheliegend, dass auch

während der initialen Beschleunigung zurück in die Ausgangsposition ein VestEP auftritt. Vor allem eine N1- und P2-Komponente mit etwa gleichem Abstand zwischen Stimulationsbeginn und Auftreten dieser scheinen hier ebenfalls gut erkennbar, auch wenn die Ausschläge insgesamt etwas geringer sind.

Auch im Vergleich zu anderen Studien zeigen diese Komponenten - abgesehen von dort zusätzlichen, späteren Potentialkomponenten - eine große Übereinstimmung (Ertl, Moser et al. 2017, Todd et al. 2016).

Bei Vergleich der über alle Probanden gemittelten Potenzialänderungen zwischen den einzelnen Bedingungen zeigten sich über die Zeit insbesondere während der Bewegungsphase keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen, weshalb wir hier auf eine weiterführende systematische Analyse verzichteten.

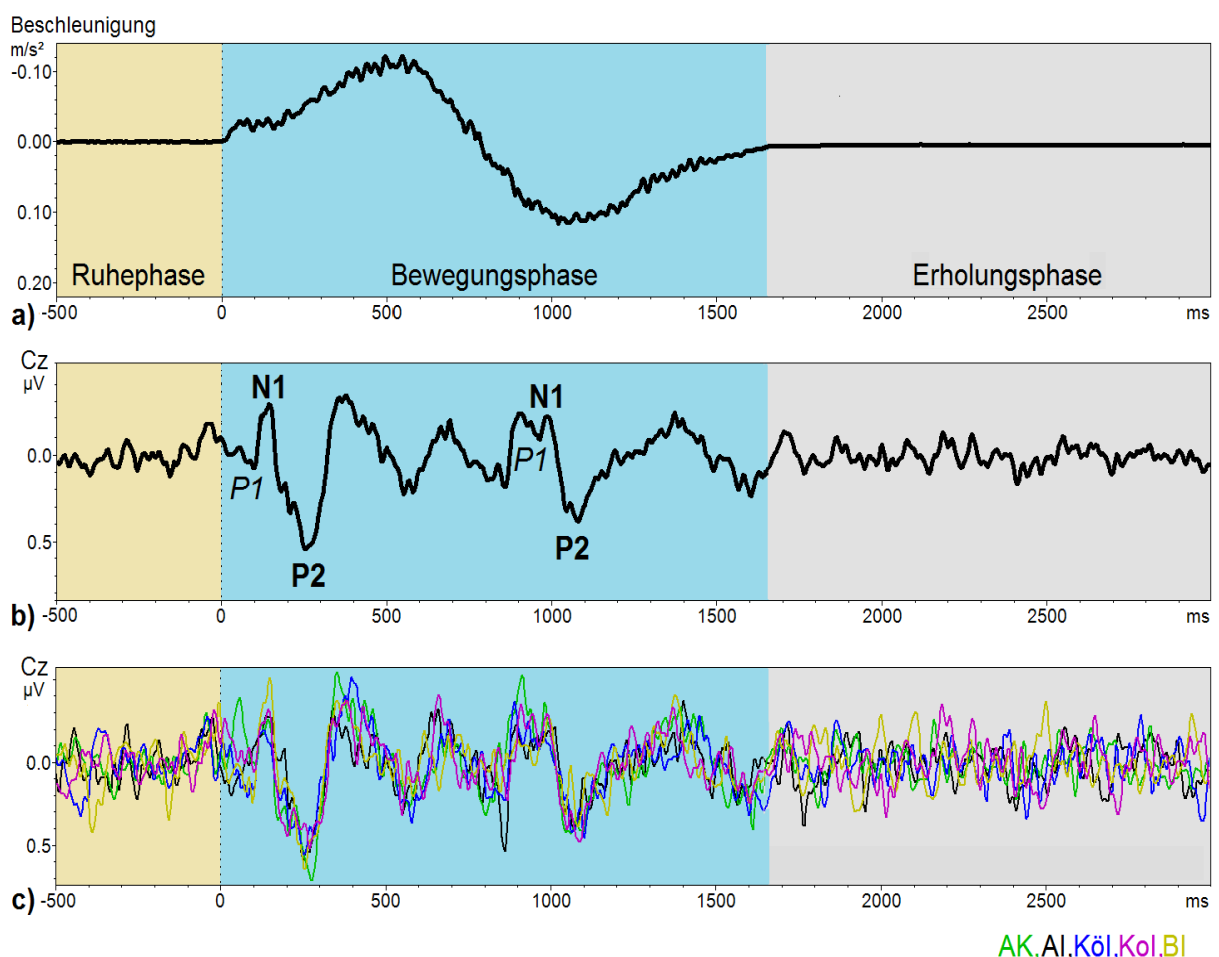


Abbildung 24: Über Referenzelektrode Cz gemittelte Kortexaktivität im zeitlichen Verlauf der Ruhe- (-500 ms bis 0 ms), Bewegungs- (0 ms bis 1750 ms) und Erholungsphase (1750 ms bis ~3000 ms): a) Durch Beschleunigungssensoren gemessene Beschleunigungsstärke und -richtung im Phasenverlauf: Dabei sollte beachtet werden, dass das Beschleunigungsmaximum zwar erst nach 500 ms erreicht wird,

die Anfangsbeschleunigung innerhalb der ersten 100 ms bis 200 ms jedoch vermutlich den stärksten Reiz darstellt. Des Weiteren kommt zur Darstellung, dass die Beschleunigung in die Zielposition und die Beschleunigung zurück in die Ausgangsposition während der Bewegungsphase zwar unterschiedliche Beschleunigungsrichtungen aufweisen, jedoch gleich starke Beschleunigungskräfte auf den Körper ausüben. **b) Über Cz und alle Bedingungen gemittelt VestEP:** Innerhalb der ersten 200 ms der Bewegungsphase, in der die einwirkende Kraft aufgrund der initialen Beschleunigung am größten sein dürfte, scheint im Vergleich zum Rotationsexperiment (siehe Abbildung 10a; b) eine N1- und P2-Komponente deutlich erkennbar zu sein. Die P1-Komponente ist aufgrund ihrer geringeren Amplitude nicht sicher von weiteren abgeleiteten Signalen abzugrenzen. Interessant erscheint außerdem eine fast gleichförmige Konfiguration am Beginn der Rückstellbewegung in die Ausgangsposition. Zu diesem Zeitpunkt der Rückstellphase dürfte die auf den Körper einwirkende Beschleunigung ebenfalls maximal sein. Auch wenn aufgrund der ungeeigneten Stimuluslänge auf eine genaue Analyse der Amplituden und Latenzen generell verzichtet wurde, deutet die Konfiguration des Potentials in der Entschleunigungsphase auf ein weiteres VestEP mit einer gut abgrenzbaren N1- und P2-Komponente hin. **c) Vergleich der über Cz gemittelten Potentiale der unterschiedlichen Bedingungen (AK=absolute Kongruenz, AI=absolute Inkongruenz, Köl=Inkongruenz der Körperbewegungsrichtung, Kol=Inkongruenz der Kopfrichtung, Bl=Inkongruenz der Blickrichtung):** Beim Vergleich der Potentialänderungen zwischen den einzelnen Bedingungen zeigen sich über die Zeit insbesondere während der Bewegungsphase keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen.

4.4 Diskussion des Referenzsystemexperiments

Neben der ursprünglich im Fokus des Experiments stehenden Prüfung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse unterschiedlicher Referenzsystemnutzung der vestibulär-aktiven Kortexareale von Makaken auf das menschliche Gehirn wird zum einen auf die mögliche Bedeutung der beobachteten niederfrequenten Oszillationen als Interaktionsmittel eingegangen. Die Ergebnisse der Frequenzanalyse des Experiments bieten außerdem Anhaltspunkte für eine Erörterung der Erfassung und Bedeutung von Alpha-Aktivität im Rahmen der bereits in vorherigen Bildgebungsstudien viel diskutierten visuell-vestibulären Interaktion.

Darüber hinaus wird die Validität der EEG zur Aktivitätsdetektierung vestibulärer Kortexareale selbst und im Vergleich zu anderen diagnostischen Mitteln der Quellenlokalisierung diskutiert.

4.4.1 Interpretation der Bedeutung und Funktion der Delta- und Thetaaktivitätsänderungen

Hinsichtlich der Zeit-Frequenz-Analyse wurden die größten Veränderungen durch die vestibuläre Stimulation im Bereich der niederfrequenten Delta- und Theta-

Frequenzen beobachtet. Diese veränderten sich jedoch nicht in Abhängigkeit der Kongruenzbedingungen, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Plattform-Bewegungen an sich und damit die Körperbewegungsrichtung und nicht die relative Kopf- und Augenposition für deren Modulation ausschlaggebend sind.

Wie bereits im Rahmen der Diskussion des Rotationsexperiments kurz vorgestellt (siehe Kapitel 3.4.2), wurden vestibulär-modulierten Delta- und Theta-Aktivitäten bereits in vorherigen Studien erfasst (Bertora und Bergmann 1995, Ertl 2018). Die Bedeutung über den vestibulären Ursprung dieser Oszillationen wurde in einer aktuellen Studie jedoch teils kontrovers diskutiert, da diese auch bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie beobachtet werden konnten (Gale, Prsa et al. 2016). Mögliche Ursachen für die inkonstante Abbildung dieser vestibulären Oszillationen könnten in einer dafür notwendigen Stimulus-Dauer von >1000ms sowie der Voraussetzung einer Reizung der Bogengänge bestehen - wie es das Auftreten in den oben genannten Studien nahelegt. Im Gegensatz dazu konnte unsere Arbeitsgruppe in einer VestEP-Studie mit Verwendung einer signifikant kürzeren Stimuluslänge und von Translationsbeschleunigungen mit vorwiegender Reizung der Makulaorgane keine Delta- oder Thetaoszillationen nachweisen (Ertl 2017a).

Eine vestibuläre Funktion der niederfrequenten Oszillationen konnte bereits in Tierexperimenten an Ratten nachgewiesen werden (Gavrilov et al. 1996, Neo et al. 2012, Russell et al. 2006). Die Studien untersuchten dabei insbesondere die Theta-Aktivität im Hippocampus, einer für die Orientierung im Raum unverzichtbaren Region, während passiver und willkürlicher Bewegung. Dabei führten Läsionen der peripheren Gleichgewichtsorgane und Denervierungen des Gleichgewichtsnervs zu einer signifikanten Reduktion der Power, Rhythmik und Frequenz der durchschnittlich um die 8-Hz-liegenden Oszillationen des Hippocampus. Auch eine Modulation der hippocampalen Theta-Aktivität in Abhängigkeit von der Bewegungsgeschwindigkeit konnte an Ratten beobachtet werden (Leung 1984).

Auch an Primaten scheinen die Delta- und Thetaaktivität für die Interaktion zwischen frontalen vestibulären Arealen wie dem MFG oder MOG und den parietal-gelegenen vestibulären Regionen wie dem PIVC und der Area CSv verantwortlich zu sein. Insbesondere über dem medialen Frontalkortex stellte eine aktuelle Übersichtsarbeit über die Verteilung und Funktion von Theta-Frequenzen eine reproduzierbare Aktivität dieser Areale fest (Cavanagh und Frank 2014). Theta-Oszillationen scheinen in dieser Kortexregion für kognitive Kontrollprozesse zur Abänderung habitueller

Reaktionen relevant zu sein. Die Forscher sahen die Hauptfunktion der Theta-Oszillationen im mediofrontalen Kortex zum einen in der Erkennung dieses Korrekturbedarfs und zum anderen in der Initiierung der für die Reaktionskorrektur notwendigen kognitiven Prozesse. Im Sinne einer „Top-Down-Kontrolle“ wurden Theta-Frequenzen dabei insbesondere als evozierte Aktivität bei Input neuartiger Informationen, widersprüchlichen Reaktionsanforderungen, Reglementierung der hervorgerufenen Reaktion und der Erkennung von Fehlern quantifiziert. Außerdem wurden hinsichtlich dieser Funktion auch Verbindungen zwischen dem medialen präfrontalen Kortex und lateralen Kortexarealen diskutiert. Laut fMRT- und EEG-Studien gelten auch das Cingulum und der prä-supplementär motorische Kortex als mögliche Ursprungsregion von Theta-Oszillationen (Debener et al. 2005, Wang et al. 2005). Insgesamt könnte die Theta-Aktivität folglich als eine Art temporäre Matrize für die Organisation höherer kognitiver Kontrollprozesse des mediofrontalen und lateralen Kortex bei Adaptationsvorgängen auf externe Reize fungieren. Diese funktionelle Bedeutung machen weitere Detektionen frontaler Theta-Oszillationen bei der Bewegungskontrolle, bei der Kenntnisnahme und Integration multisensorischer Reize, der bewussten Steuerung von Emotionen und bei Prozessen des Arbeitsgedächtnis umso wahrscheinlicher (Cavanagh et al. 2012, Cohen 2016, Ertl et al. 2013, Fries et al. 2016, Hsieh und Ranganath 2014, Maurer et al. 2015, Yan et al. 2016). Eine ständige Rezeption und kognitive Kontrolle neuer, multisensorischer Reize sowie eine rasche und spezifische Adaptation zur Stabilisierung des Körpers und Ausführung einer gezielten Bewegung im dreidimensionalen Raum mittels Interaktion verschiedener Kortexareale sind auch für das vestibuläre System essentiell. Neben der Erfüllung dieser Funktionen erscheinen Delta- und Theta-Oszillationen auch dank ihrer niedrigen Frequenz und hohen Amplitude für die Informationsvermittlung über große räumliche Distanzen des Kortex – wie aufgrund der weiten räumlichen Verteilung vestibulär-aktiver Kortexareale nötig - als ideal (Buzsaki und Draguhn 2004).

4.4.2 Alpha-Oszillationen während vestibulärer Stimulation und deren Bedeutung für die visuell-vestibuläre Interaktion

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des Rotationsexperiments konnte im Referenzsystemexperiment eine okzipitale Verminderung der Alpha-Aktivität bei vestibulärer Stimulation - wie sie bisher fast ausschließlich in Bildgebungsstudien nachgewiesen

werden konnte – erfasst werden. Zwar war die Alpha-Aktivität während und nach vestibulärer Stimulation im Vergleich zur Ruheaktivität nicht signifikant vermindert, dies könnte jedoch auch auf das Setting des Experiments zurückzuführen sein, was eine Fixation des Fixpunkts bereits vor der vestibulären Stimulation durch Bewegung der Motion-Plattform zwei Sekunden später erforderte. Diese Fixation zur Standardisierung der Blickrichtung reduzierte die okzipitale Alpha-Power bereits merklich im Vergleich zur zuvor in Ruhe und bei geschlossenen Augen gemessenen Aktivität. Bei einem Vergleich zwischen einer Alpha-Ruheaktivität bei geschlossenen Augen und bei vestibulärer Stimulation sind dagegen wahrscheinlich signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Kongruenzbedingungen zu erwarten, wie es die Ergebnisse von Bildgebungsstudien über visuell-vestibuläre Interaktionen bei geschlossenen Augen nahe legen (Bense, Stephan et al. 2001, Deutschländer, Bense et al. 2002). Eine Verminderung der Alpha-Aktivität im EEG geht dabei über den meisten Kortexregionen im Sinne einer negativen Korrelation mit einer BOLD-Signalsteigerung im fMRT und damit einer vermehrten Aktivierung dieser kortikalen Regionen einher, wie zahlreiche EEG-fMRT-Studien zeigen (Goldman et al. 2002, Laufs et al. 2003, Liu et al. 2012, Moosmann et al. 2003, Ritter et al. 2009).

Dies würde folglich bei okzipitaler Verminderung der Alpha-Oszillationen während vestibulärer Stimulation zu der Schlussfolgerung führen, dass auch der visuelle Kortex in die Verarbeitung des vestibulären Reizes integriert ist, also eine Interaktion zwischen den vestibulär-aktiven und visuellen Kortexarealen stattfindet. Allgemein konnten in den Studien negative Korrelationen der simultanen elektroenzephalographischen Alpha- und fMRT-Aktivität, die für eine gleichgerichtete Aktivitätsänderung sprechen würden, insbesondere in okzipitalen, frontoparietalen sowie temporalen Kortexarealen festgestellt werden. Diese umfassten vor allem visuelle, jedoch auch somatosensorische, auditorische und vestibuläre Kortexareale. Spezifischer stellte eine weitere Studie negative Korrelationen unter anderem über dem bilateralen superio-temporalen und inferio-frontalem Kortex sowie dem anterioren Cingulum fest (Goldman, Stern et al. 2002). Im Thalamus konnten je nach Kerngebiet sowohl positive als auch negative Korrelationen des fMRT-Signals mit der posterior-abgeleiteten Alpha-Aktivität festgestellt werden (Liu, de Zwart et al. 2012). Letztere zeigten sich in den lateral und posterior lokalisierten Kernregionen, insbesondere dem Pulvinar und dem Corpus geniculatum laterale. Diese gelten als Kerngebiete des visuellen Systems und sind funktionell mit dem visuellen Kortex

verbunden.

Während diese Beobachtungen bezüglich unseres Ergebnisses stark für eine mehr oder weniger zeitgleiche Interaktion des visuellen und vestibulären kortikalen Systems bei vestibulärer Stimulation sprechen, liegen auch dazu kontroverse Ergebnisse einer PET-Studie vor. Diese verglich die Kortexaktivität während drei unterschiedlicher Stimulationsbedingungen, einer rein visuellen, einer rein vestibulären und einer multisensorischen Stimulation beider Systeme (Deutschländer et al. 2002). Dabei wurde im Sinne einer reziproken Interaktion eine reduzierte Aktivität im visuellen Kortex bei vestibulärer Stimulation und eine verminderte vestibuläre Kortexaktivität bei visueller Stimulation im Sinne einer reziproken Interaktion beobachtet. Auch wenn die Interpretation durch die jeweils zuständigen Kortexgebiete vorrangig sein dürfte, erscheint jedoch hinsichtlich der notwendigen, ausgeprägten Interaktion des vestibulären Systems mit anderen sensorischen Systemen eine gleichzeitige Aktivierung des visuellen Systems bei vestibulärer Reizverarbeitung wahrscheinlich.

4.4.3 Quellenlokalisierung des Referenzsystemexperiments

Bei der Quellenlokalisierung mittels eLORETA zeigten sich übereinstimmend mit dem Großteil der aktuelleren Bildgebungs- und EEG-Studien über den „vestibulären Kortex“ die posteriore operculo-insuläre Region (PIVC), der Gyrus temporalis medialis (MTG), der Gyrus frontalis medialis (MFG) und die Area PFM des parietalen inferioren Gyrus marginalis als aktivste Kortexareale bei vestibulärer Stimulation. Anhand unserer Ergebnisse ergab sich jedoch kein signifikanter Hinweis auf eine spezifische Beeinflussung einzelner Kortexareale durch Variierung der Relation von Augen-, Kopf- und Bewegungsrichtung (Chen, Deangelis et al. 2013). In der Primatenstudie standen der PIVC, die posterioren Regionen des Parietallappens mit der ventralen intraparietalen Region (VIP) und der dorsale Anteil der visuellen medialen superio-temporalen Area (MSTd) als „regions of interest“ im Fokus der Analyse. Dabei zeigte der PIVC sowohl auf Veränderungen der Kongruenz der Kopfausrichtung wie auch der Körperbewegungsrichtung eine signifikante Aktivitätsänderung, jedoch nicht auf Kongruenzänderungen der Blickrichtung. Die Aktivität der VIP zeigte nur bei Änderungen der Körperbewegungsrichtung in Relation zu Blick- und Kopfbewegungsrichtung Modulationen. Im Gegensatz dazu schien die Modulation der vestibulären Aktivität der MSTd völlig unabhängig von

Kongruenzveränderungen der Körperposition, erfolgte jedoch abhängig von der Blick- und auch Kopfausrichtung. Anhand dieser Unterschiede äußerten die Forscher den Begriff unterschiedlich „zentrierter Referenzsysteme“, die die jeweiligen aktivierten Kortexareale bei der Verarbeitung vestibulärer Informationen nutzen. Die VIP würde demzufolge ein klar „Körper-zentriertes“ nutzen, der PIVC ein „Kopf- und Körper-zentriertes“ und die MSTd ein vor allem „Blick-“, aber auch „Kopf-zentriertes“ Referenzsystem. Diese Ergebnisse in der Primatenstudie ließen auf eine Übertragbarkeit auf den menschlichen Kortex zur Informationsgewinnung über die Verarbeitungsmechanismen und Hierarchien vestibulär-aktiver Areale hoffen. Mit Ausnahme der Area PFm, deren Aktivität als einziger ROI durch die unterschiedlichen Referenzsystemkonstellationen moduliert wurde, konnten in unserem Experiment jedoch keine weiteren kortikalen Aktivitätsveränderungen bei Veränderungen der Kongruenzbedingungen des Referenzsystems festgestellt werden.

Auf die Bedeutung der Modulationen der vestibulären Aktivität der Area-PFm sowie auf die Bedeutung der Area CSv, deren funktionelle Bedeutung für das vestibuläre System bisher relativ unbekannt ist, wird im Folgenden eingegangen.

4.4.3.1 Interpretation der Area PFm-Aktivität während des Referenzsystem-experiments

Die Area PFm stellt eine zytoarchitektonische, magnozelluläre Subregion des inferioren parietalen Gyrus marginalis dar (Caspers, Geyer et al. 2006). Die Aktivität dieser Kortexregion zeigte als Einzige der analysierten vestibulär-aktiven Kortexareale eine signifikante Modulation bei Änderung des Inputs durch Variation der Referenzsystemkongruenzbedingungen an. Diese bestand in einer signifikanten Aktivitätsminderung bei Inkongruenz der Kopfausrichtung zur Blick- und Bewegungsrichtung. Über die Bedeutung dieser Beobachtung für die kortikale Verarbeitung vestibulärer Informationen kann in Anbetracht der Erklärungsansätze aus der Primatenstudie nur gemutmaßt werden, dass die Area PFm bei der Verarbeitung vestibulärer Informationen ein „Kopf-zentriertes“ Referenzsystemsystem nutzt. Auch wenn die Area PFm in dieser nicht speziell in Bezug auf deren vestibuläre Funktion analysiert wurde, scheint sie neben zahlreichen anderen sensorischen und motorischen Funktionen insbesondere der räumlichen Reorientierung und Aufmerksamkeits-Regulation bei Auftreten neuartiger, unerwarteter Stimuli zu dienen

(Caspers et al. 2013, Corbetta et al. 2008). Hinsichtlich der starken Verbindung mit visuellen Kortexarealen und der visuomotorischen Steuerungsfunktionen der Area PFM erscheint jedoch ein rein „Kopf-zentriertes“ Referenzsystemsystem bezüglich der vestibulären Informationsverarbeitung überraschend (Rushworth et al. 2001).

4.4.3.2 Interpretation der Rolle der Area CSv

Auf die Rolle der Area CSv als vestibulär-aktives Kortexareal wurde bereits in der Diskussion des Rotationsexperiments eingegangen (siehe Kapitel 3.4.3). Ein Erklärungsansatz für deren Funktion bestand zum einen hinsichtlich des zeitlich initialen Auftretens der vestibulären Aktivität der Area CSv in dem zweistufigen Modell der primär „beobachtenden“ Implementationsphase, in der dieses Kortexareal aktiv wäre, und einer darauffolgenden „bewertenden“ Überarbeitungsphase. Mit einer Stimuluslänge von ca. 1750 ms im vorliegenden Referenzsystemexperiment erscheint dieses Modell hier aber als Theorie für die Funktion dieses Areals unpassend.

Eine andere Theorie zur vestibulären Funktion der Area CSv besteht darin, dass diese der Interpretation kontinuierlich-auftretender vestibulärer Reize sowie insbesondere der Verarbeitung deren Intensität und Bewegungsrichtung dient. In einer erst kürzlich veröffentlichten fMRT-Studie über die strukturelle und funktionelle Konnektivität der Area CSv mit anderen Kortexregionen konnten neben Verbindungen zu visuellen Kortexarealen und der posterioren Inselregion auch Verbindungen zum cingulären und supplementär motorischen Kortex dargestellt werden (Smith, Beer et al. 2018). Dies lässt die Interpretation der Rolle der Area CSv als übergeordnetes Areal in der kortikalen Lokomotion, also der Bewegung im dreidimensionalen Raum aus eigenem Antrieb, zu. Um dieser Aufgabe einer führenden Position innerhalb eines Netzwerks für willkürliche Eigenbewegung gerecht zu werden, ist eine ständige Reizdetektion, -analyse und -bewertung vestibulärer Informationen und eine entsprechende Sensitivität der Area CSv dafür nötig. Aus einer aktuellen tierexperimentellen fMRT-Studien an Makaken konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass die Area CSv tatsächlich die empfindlichste Kortexregion zur Differenzierung zwischen konsistenten und inkonsistenten visuellen Wahrnehmungen der Eigenbewegung darstellt, was für eine kontinuierliche Rezeption und Verarbeitung räumlich-orientierender Reize spricht (Cottareau, Smith et al. 2017).

5. Zusammenfassende Diskussion der Bedeutung Vest-EP und der EEG als Methode für die Erforschung des vestibulären Kortex und Ausblick

Sowohl das Rotations- als auch das Referenzsystemexperiment zeigen, dass neben den bisher primär genutzten Methoden der fMRT- und PET-Bildgebung auch die Elektroenzephalographie reproduzierbar und mit sehr guter zeitlicher Auflösung zur Lokalisierung vestibulär-aktivierter Kortexareale genutzt werden kann. So zeigten Vergleiche der BOLD-Maxima im MRT und elektroenzephalographischen LORETA-Maxima große Übereinstimmungen bezüglich ihrer Lokalisation - insbesondere über der Inselregion, dem MFG und dem anterioren Cingulum - eine durchschnittliche Diskrepanz von nur 16 mm. Trotz der allgemein höheren Ortsauflösung funktioneller Bildgebungsstudien mittels MRT und PET sollte die EEG folglich in Anbetracht der besseren Verfügbarkeit, der Möglichkeit natürlicher Stimuli, der unmittelbaren zeitlichen Synchronität von Stimulus und evozierter Kortexaktivität sowie insbesondere im Hinblick des Vorteils der hohen Zeitauflösung als gleichwertige Methode bei der Erforschung der Konnektivität vestibulärer Kortexareale weiter etabliert werden. So ist zwar die vestibuläre Aktivität vieler Kortexareale an sich bekannt, über deren Konnektivität, Hierarchie in der Verarbeitung vestibulärer Informationen und damit funktionellen Bedeutung gibt es jedoch nach wie vor großen Unklarheiten. Die zeitlichen Zusammenhänge der vestibulären Aktivierung der Kortexareale könnten dabei entscheidende Hinweise liefern.

Ein wesentliches Problem bei der Etablierung Vest-EP stellen die im Vergleich bisheriger Studien teils größeren Differenzen hinsichtlich deren Konfiguration, Latenzen und Amplituden dar. Diese dürften jedoch zum Großteil lediglich auf die unterschiedlichen Studiendesigns zurückzuführen sein. Die Anwendung unterschiedlicher Stimulusmodalitäten und -längen wurde bereits in Kapitel 2.2.3 dargestellt. Darüber hinaus könnte allein die Verwendung unterschiedlicher Referenzelektroden für einen Großteil der Amplituden- und Konfigurationsunterschiede der abgeleiteten Potenziale ausschlaggebend sein. Eine Vereinheitlichung und Präzisierung der Methodik zentral-vestibulärer Stimulationen sowie deren elektroenzephalographischer Detektion scheint für die Zukunft von EEG-Studien hinsichtlich der Erforschung zentraler vestibulärer Aktivität folglich unumgänglich.

Neben der Bedeutung Evozierter Potentiale in der Erfassung sensorischer Kortexaktivität finden zunehmend die Oszillationsfrequenzen der durch reizspezifische Stimulation hervorgerufenen kortikalen Aktivität selbst Beachtung. Hinsichtlich der Erfassung und Interpretation vestibulärer Kortexaktivität dient dies zum einen dem Erkenntnisgewinnung über die Interaktion der miteinander funktionell eng verzahnten visuellen und vestibulären Sinnessysteme. Dabei konnte wiederholt eine signifikante Modulation der okzipitalen Alpha-Aktivität bei vestibulärer Stimulation - wie in Kapitel 4.4.2 erläutert – beobachtet werden.

Das Oszillations-Maximum der vestibulär-evozierten kortikalen Aktivität auf rotatorische, translationale und Tilt-Stimulationen stellte unsere Arbeitsgruppe zudem reproduzierbar im Beta-Band-Frequenzbereich fest. Dabei könnte die Funktion dieser evozierten Beta-Aktivität möglicherweise in der Verbreitung vestibulärer Informationen und darüber hinaus sogar Initiierung und Aufrechterhaltung bei kortikalen Verarbeitungsmechanismen vestibulärer Informationen bestehen.

Zusammenfassend stellen die Methodik und Ergebnisse des Rotations- und Referenzsystemexperiments folgende Forschungsansätze für weiterführende Studien dar:

Neben der Analyse Vest-EP sollte die Frequenzanalyse der vestibulären Kortexaktivitäten nicht vernachlässigt werden. Dabei ist die Bedeutung reproduziert dargestellter niederfrequenter Oszillationen für die vestibuläre Kortexaktivität bisher meist nur als Begleiterscheinung in Studienergebnissen dokumentiert worden. Eine durch unsere Studien mutmaßliche Bedeutung der als „evoked vestibular beta-band response“ (EVBBR) bezeichneten vestibulären Kortexaktivität muss durch weitere Studien zunächst noch validiert werden. In einem weiteren Schritt könnte dann das zeitliche und hierarchische Zusammenspiel zwischen der Areal CSv und der parieto-insulären Region näher untersucht werden.

Eine wichtige Frage ist sicherlich auch, inwieweit Vest-EP oder andere EEG-Parameter im Rahmen der Diagnostik verwendbar sind. Hierzu müssten in einem nächsten Schritt verschiedene Patientengruppen untersucht werden.

Die Ergebnisse deuten an, dass die reziproke visuell-vestibuläre Interaktion auch mittels EEG abgebildet werden kann. Zukünftige Experimente könnten näher untersuchen, in welchen Frequenzbändern diese Interaktion stattfindet.

6. Literaturverzeichnis

- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Bradley, D. C. und Xing, J. (1997). "Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements." *Annu Rev Neurosci* 20: 303-330.
- Basar-Eroglu, C., Struber, D., Schurmann, M., Stadler, M. und Basar, E. (1996). "Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance." *Int J Psychophysiol* 24(1-2): 101-112.
- Basar, E., Basar-Eroglu, C., Karakas, S. und Schurmann, M. (2001). "Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes." *Int J Psychophysiol* 39(2-3): 241-248.
- Basar, E., Schurmann, M., Basar-Eroglu, C. und Karakas, S. (1997). "Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory." *Int J Psychophysiol* 26(1-3): 5-29.
- Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Wheeler-Kingshott, C. A., Boulby, P. A., Barker, G. J., Sillery, E. L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., Brady, J. M. und Matthews, P. M. (2003). "Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging." *Nat Neurosci* 6(7): 750-757.
- Bense, S., Stephan, T., Bartenstein, P., Schwaiger, M., Brandt, T. und Dieterich, M. (2005). "Fixation suppression of optokinetic nystagmus modulates cortical visual-vestibular interaction." *Neuroreport* 16(9): 887-890.
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T. und Dieterich, M. (2001). "Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI)." *J Neurophysiol* 85(2): 886-899.
- Berger, H. (1929). "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen." *Arch Psychiatr Nervenkr*(87): 527-570.
- Bertora, G. O. und Bergmann, J. M. (1995). "Cortical responses of vestibular reactions measured by topographic brain mapping and vestibular evoked potentials." *Acta Otolaryngol Suppl* 520 Pt 1: 126-129.
- Best, C., Lange, E., Buchholz, H. G., Schreckenberger, M., Reuss, S. und Dieterich, M. (2014). "Left hemispheric dominance of vestibular processing indicates lateralization of cortical functions in rats." *Brain Struct Funct* 219(6): 2141-2158.
- Blum, P. S., Day, M. J., Carpenter, M. B. und Gilman, S. (1979). "Thalamic components of the ascending vestibular system." *Exp Neurol* 64(3): 587-603.
- Bortz, J. und Döring, N. (2013). *Forschungsmethoden und Evaluation*, Springer Berlin Heidelberg.
- Brandt, T. (2013). *Vertigo: Its Multisensory Syndromes*, Springer New York.
- Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A. und Dieterich, M. (1998). "Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex." *Brain* 121 (Pt 9): 1749-1758.
- Brandt, T. und Dieterich, M. (1994). "Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex." *Ann Neurol* 36(3): 337-347.
- Brandt, T. und Dieterich, M. (1999). "The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders." *Ann N Y Acad Sci* 871: 293-312.
- Brandt, T., Glasauer, S., Stephan, T., Bense, S., Yousry, T. A., Deutschlander, A. und Dieterich, M. (2002). "Visual-vestibular and visuovisual cortical interaction: new insights from fMRI and pet." *Ann N Y Acad Sci* 956: 230-241.
- Brodal, A. (1984). "The vestibular nuclei in the macaque monkey." *J Comp Neurol* 227(2): 252-266.

- Brodal, A. und Pompeiano, O. (1957). "The vestibular nuclei in cat." *J Anat* 91(4): 438-454.
- Büttner-Ennever, J. und Gerrits, N. (2004). *The Vestibular System. The Human Nervous System.* Paxinos G., M. J. Amsterdam, Elsevier: 1213-1241.
- Büttner-Ennever, J. A. (1992). "Patterns of connectivity in the vestibular nuclei." *Ann N Y Acad Sci* 656: 363-378.
- Buttner-Ennever, J. A. (1999). "A review of otolith pathways to brainstem and cerebellum." *Ann N Y Acad Sci* 871: 51-64.
- Buzsaki, G. und Draguhn, A. (2004). "Neuronal oscillations in cortical networks." *Science* 304(5679): 1926-1929.
- Cardin, V. und Smith, A. T. (2010). "Sensitivity of human visual and vestibular cortical regions to egomotion-compatible visual stimulation." *Cereb Cortex* 20(8): 1964-1973.
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K. und Zilles, K. (2006). "The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability." *Neuroimage* 33(2): 430-448.
- Caspers, S., Schleicher, A., Bacha-Trams, M., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K. und Zilles, K. (2013). "Organization of the human inferior parietal lobule based on receptor architectonics." *Cereb Cortex* 23(3): 615-628.
- Caton, R. (1875). "The Electric Currents of the Brain." *British Medical Journal* 2(765): 278.
- Cavanagh, J. F. und Frank, M. J. (2014). "Frontal theta as a mechanism for cognitive control." *Trends Cogn Sci* 18(8): 414-421.
- Cavanagh, J. F., Zambrano-Vazquez, L. und Allen, J. J. (2012). "Theta lingua franca: a common mid-frontal substrate for action monitoring processes." *Psychophysiology* 49(2): 220-238.
- Chen, A., Deangelis, G.C., Angelaki, D.E. (2011a). "A comparison of vestibular spatiotemporal tuning in macaque cortical areas PIVC, VIP and MSTd." *J Neurosci.* 31:3082–3094.
- Chen, A., DeAngelis, G. C. und Angelaki, D. E. (2010). "Macaque parieto-insular vestibular cortex: responses to self-motion and optic flow." *J Neurosci* 30(8): 3022-3042.
- Chen, X., Deangelis, G. C. und Angelaki, D. E. (2013). "Diverse spatial reference frames of vestibular signals in parietal cortex." *Neuron* 80(5): 1310-1321.
- Cohen, M. X. (2016). "Midfrontal theta tracks action monitoring over multiple interactive time scales." *Neuroimage* 141: 262-272.
- Collard, M., Conraux, C., Picart, P., Greiner, G. F. und Rohmer, F. (1967). "Investigation of evoked potentials of vestibular origin in man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 23(6): 579.
- Conrad, J., Baier, B. und Dieterich, M. (2014). "The role of the thalamus in the human subcortical vestibular system." *J Vestib Res* 24(5-6): 375-385.
- Corbetta, M., Patel, G. und Shulman, G. L. (2008). "The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind." *Neuron* 58(3): 306-324.
- Cottareau, B. R., Smith, A. T., Rima, S., Fize, D., Hejja-Brichard, Y., Renaud, L., Lejards, C., Vayssiere, N., Trotter, Y. und Durand, J. B. (2017). "Processing of Egomotion-Consistent Optic Flow in the Rhesus Macaque Cortex." *Cereb Cortex* 27(1): 330-343.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y. und Engel, A. K. (2005). "Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring." *J Neurosci* 25(50): 11730-11737.

- Della-Justina, H. M., Gamba, H. R., Lukasova, K., Nucci-da-Silva, M. P., Winkler, A. M. und Amaro, E., Jr. (2015). "Interaction of brain areas of visual and vestibular simultaneous activity with fMRI." *Exp Brain Res* 233(1): 237-252.
- Deutschländer, A., Bense, S., Stephan, T., Schwaiger, M., Brandt, T. und Dieterich, M. (2002). "Sensory system interactions during simultaneous vestibular and visual stimulation in PET." *Hum Brain Mapp* 16(2): 92-103.
- Dieterich, M. (2012). Vestibuläres System und Störungen der vestibulären Raumwahrnehmung. Kognitive Neurowissenschaften. Karnath, H. O. und Thier, P., Springer: 264.
- Dieterich, M., Bartenstein, P., Spiegel, S., Bense, S., Schwaiger, M. und Brandt, T. (2005). "Thalamic infarctions cause side-specific suppression of vestibular cortex activations." *Brain* 128(Pt 9): 2052-2067.
- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P. und Brandt, T. (2003). "Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere." *Cereb Cortex* 13(9): 994-1007.
- Dieterich, M., Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A. und Brandt, T. (2003). "fMRI signal increases and decreases in cortical areas during small-field optokinetic stimulation and central fixation." *Exp Brain Res* 148(1): 117-127.
- Dieterich, M. und Brandt, T. (1993). "Thalamic infarctions: differential effects on vestibular function in the roll plane (35 patients)." *Neurology* 43(9): 1732-1740.
- Dieterich, M. und Brandt, T. (2015). "The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders." *Ann N Y Acad Sci* 1343: 10-26.
- Eickhoff, S. B., Lotze, M., Wietek, B., Amunts, K., Enck, P. und Zilles, K. (2006). "Segregation of visceral and somatosensory afferents: an fMRI and cytoarchitectonic mapping study." *Neuroimage* 31(3): 1004-1014.
- Elidan, J., Leibner, E., Freeman, S., Sela, M., Nitzan, M. und Sohmer, H. (1991). "Short and middle latency vestibular evoked responses to acceleration in man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80(2): 140-145.
- Epema, A. H., Gerrits, N. M. und Voogd, J. (1988). "Commissural and intrinsic connections of the vestibular nuclei in the rabbit: a retrograde labeling study." *Exp Brain Res* 71(1): 129-146.
- Ertl, M., Hildebrandt, M., Ourina, K., Leicht, G. und Mulert, C. (2013). "Emotion regulation by cognitive reappraisal - the role of frontal theta oscillations." *Neuroimage* 81: 412-421.
- Ertl, M., Moser, M., Boegle, R., Conrad, J., Zu Eulenburg, P. und Dieterich, M. (2017). "The cortical spatiotemporal correlate of otolith stimulation: Vestibular evoked potentials by body translations." *Neuroimage* 155: 50-59.
- Ertl, M., Woller, M., Mayadali, Ü., Boegle, R., Zu Eulenburg, P., Dieterich, M. (in preparation). "Translations, rotations and tilts elicit similar cortical responses."
- Fasold, O., von Brevern, M., Kuhberg, M., Ploner, C. J., Villringer, A., Lempert, T. und Wenzel, R. (2002). "Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging." *Neuroimage* 17(3): 1384-1393.
- Frey, S., Pandya, D. N., Chakravarty, M. M., Bailey, L., Petrides, M. und Collins, D. L. (2011). "An MRI based average macaque monkey stereotaxic atlas and space (MNI monkey space)." *Neuroimage* 55(4): 1435-1442.
- Friedman, D., Cycowicz, Y. M. und Gaeta, H. (2001). "The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty." *Neurosci Biobehav Rev* 25(4): 355-373.
- Friese, U., Daume, J., Goschl, F., Konig, P., Wang, P. und Engel, A. K. (2016). "Oscillatory brain activity during multisensory attention reflects activation,

- disinhibition, and cognitive control." *Sci Rep* 6: 32775.
- Fukushima, K. (1987). "The interstitial nucleus of Cajal and its role in the control of movements of head and eyes." *Prog Neurobiol* 29(2): 107-192.
- Gale, S., Prsa, M., Schurger, A., Gay, A., Paillard, A., Herbelin, B., Guyot, J. P., Lopez, C. und Blanke, O. (2016). "Oscillatory neural responses evoked by natural vestibular stimuli in humans." *J Neurophysiol* 115(3): 1228-1242.
- Gavrilov, V. V., Wiener, S. I. und Berthoz, A. (1996). "Whole-body rotations enhance hippocampal theta rhythmic slow activity in awake rats passively transported on a mobile robot." *Ann N Y Acad Sci* 781: 385-398.
- Gerull, G., Giesen, M., Keck, W. und Mrowinski, D. (1981). "[Rotatory evoked cortical potentials in man (author's transl)]." *Biomed Tech (Berl)* 26(11): 262-266.
- Goldberg, J. M. (2012). *The Vestibular System: A Sixth Sense*, OUP USA.
- Goldman, R. I., Stern, J. M., Engel, J., Jr. und Cohen, M. S. (2002). "Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm." *Neuroreport* 13(18): 2487-2492.
- Grüsser, O. J., Pause, M. und Schreier, U. (1990). "Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*)." *J Physiol* 430: 537-557.
- Guldin, W. O. und Grüsser, O. J. (1998). "Is there a vestibular cortex?" *Trends Neurosci* 21(6): 254-259.
- Halmagyi, G. M. und Curthoys, I. S. (1988). "A clinical sign of canal paresis." *Arch Neurol* 45(7): 737-739.
- Hashimoto, T., Taoka, M., Obayashi, S., Hara, Y., Tanaka, M. und Iriki, A. (2013). "Modulation of cortical vestibular processing by somatosensory inputs in the posterior insula." *Brain Inj* 27(13-14): 1685-1691.
- Haus, K. M., Berting-Hüneke, C., George, S., Kleinschmidt, U., Harth, A., Ott-Schindele, R. und Speight, I. (2006). *Neurophysiologische Behandlung bei Erwachsenen: Grundlagen der Neurologie, Behandlungskonzepte, Alltagsorientierte Therapieansätze*, Springer Berlin Heidelberg.
- Herrmann, C. S., Munk, M. H. und Engel, A. K. (2004). "Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization." *Trends Cogn Sci* 8(8): 347-355.
- Herrmann, C. S., Struber, D., Helfrich, R. F. und Engel, A. K. (2016). "EEG oscillations: From correlation to causality." *Int J Psychophysiol* 103: 12-21.
- Highstein, S. M. und Reisine, H. (1979). "Synaptic and functional organization of vestibulo-ocular reflex pathways." *Prog Brain Res* 50: 431-442.
- Hobson, J. A. und Scheibel, A. B. (1980). "The brainstem core: sensorimotor integration and behavioral state control." *Neurosci Res Program Bull* 18(1): 1-173.
- Holstege, G. (1988). "Brainstem-spinal cord projections in the cat, related to control of head and axial movements." *Rev Oculomot Res* 2: 431-470.
- Hsieh, L. T. und Ranganath, C. (2014). "Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval." *Neuroimage* 85 Pt 2: 721-729.
- Janzen, J., Schlindwein, P., Bense, S., Bauermann, T., Vucurevic, G., Stoeter, P. und Dieterich, M. (2008). "Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality within the vestibular system." *Neuroimage* 42(4): 1508-1518.
- Kalisch, R. (2009). "The functional neuroanatomy of reappraisal: time matters." *Neurosci Biobehav Rev* 33(8): 1215-1226.
- Kammermeier, S., Singh, A., Noachtar, S., Krotofil, I. und Botzel, K. (2015). "Intermediate latency evoked potentials of cortical multimodal vestibular areas: acoustic stimulation." *Clin Neurophysiol* 126(3): 614-625.

- Kayser, J. und Tenke, C. E. (2010). "In search of the Rosetta Stone for scalp EEG: converging on reference-free techniques." *Clin Neurophysiol* 121(12): 1973-1975.
- Kenmochi, M., Ohashi, T., Nishino, H. und Sato, S. (2003). "Cortical potentials evoked by horizontal rotatory stimulation: the effects of angular acceleration." *Acta Otolaryngol* 123(8): 923-927.
- Kirsch, V., Keeser, D., Hergenroeder, T., Erat, O., Ertl-Wagner, B., Brandt, T. und Dieterich, M. (2016). "Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex." *Brain Struct Funct* 221(3): 1291-1308.
- Klimesch, W. (2012). "alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information." *Trends Cogn Sci* 16(12): 606-617.
- Knyazev, G. G., Slobodskoj-Plusnin, J. Y. und Bocharov, A. V. (2009). "Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing." *Neuroscience* 164(4): 1588-1600.
- Kolchev, C. (1995). "Vestibular late evoked potentials (VbEP) processed by means of brain electrical activity mapping (BEAM)." *Acta Otolaryngol Suppl* 520 Pt 1: 130-133.
- Korte, G. E. und Friedrich, V. L., Jr. (1979). "The fine structure of the feline superior vestibular nucleus: identification and synaptology of the primary vestibular afferents." *Brain Res* 176(1): 3-32.
- Lang, W., Buttner-Ennever, J. A. und Buttner, U. (1979). "Vestibular projections to the monkey thalamus: an autoradiographic study." *Brain Res* 177(1): 3-17.
- Lantz, G., Spinelli, L., Menendez, R. G., Seeck, M. und Michel, C. M. (2001). "Localization of distributed sources and comparison with functional MRI." *Epileptic Disord Spec Issue*: 45-58.
- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C. und Krakow, K. (2003). "EEG-correlated fMRI of human alpha activity." *Neuroimage* 19(4): 1463-1476.
- Leung, L. W. (1984). "Model of gradual phase shift of theta rhythm in the rat." *J Neurophysiol* 52(6): 1051-1065.
- Lisberger, S. G. (1988). "The neural basis for learning of simple motor skills." *Science* 242(4879): 728-735.
- Liu, Z., de Zwart, J. A., Yao, B., van Gelderen, P., Kuo, L. W. und Duyn, J. H. (2012). "Finding thalamic BOLD correlates to posterior alpha EEG." *Neuroimage* 63(3): 1060-1069.
- Lopez, C. und Blanke, O. (2011). "The thalamocortical vestibular system in animals and humans." *Brain Res Rev* 67(1-2): 119-146.
- Lopez, C., Blanke, O. und Mast, F. W. (2012). "The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis." *Neuroscience* 212: 159-179.
- Maas, E. F., Huebner, W. P., Seidman, S. H. und Leigh, R. J. (1989). "Behavior of human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimuli." *Brain Res* 499(1): 153-156.
- Maciewicz, R., Phipps, B. S., Bry, J. und Highstein, S. M. (1982). "The vestibulothalamic pathway: contribution of the ascending tract of Deiters." *Brain Res* 252(1): 1-11.
- Malikovic, A., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Eickhoff, S. B., Wilms, M., Palomero-Gallagher, N., Armstrong, E. und Zilles, K. (2007). "Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region of V5/MT+: a probabilistic, stereotaxic map of area hOc5." *Cereb Cortex* 17(3): 562-574.

- Maurer, U., Brem, S., Liechti, M., Maurizio, S., Michels, L. und Brandeis, D. (2015). "Frontal midline theta reflects individual task performance in a working memory task." *Brain Topogr* 28(1): 127-134.
- Molinari, G. A. und Mingrino, S. (1974). "Cortical evoked responses to vestibular stimulation in man." *J Laryngol Otol* 88(6): 515-521.
- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Obrig, H. und Villringer, A. (2003). "Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy." *Neuroimage* 20(1): 145-158.
- Moruzzi, G. und Magoun, H. W. (1949). "Brain stem reticular formation and activation of the EEG." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1(4): 455-473.
- Mulert, C., Jager, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, H. J., Juckel, G. und Hegerl, U. (2004). "Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection." *Neuroimage* 22(1): 83-94.
- Neo, P., Carter, D., Zheng, Y., Smith, P., Darlington, C. und McNaughton, N. (2012). "Septal elicitation of hippocampal theta rhythm did not repair cognitive and emotional deficits resulting from vestibular lesions." *Hippocampus* 22(5): 1176-1187.
- Neuper, C. und Pfurtscheller, G. (2001). "Evidence for distinct beta resonance frequencies in human EEG related to specific sensorimotor cortical areas." *Clin Neurophysiol* 112(11): 2084-2097.
- Nunez, P. L. (1981). "A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: i--theoretical basis." *IEEE Trans Biomed Eng* 28(3): 271-280.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* 9(1): 97-113.
- Panitz, C., Wacker, J., Stemmler, G., Mueller, E.M. (2013). "Brain-heart coupling at the P300 latency is linked to anterior cingulate cortex and insula--a cardio-electroencephalographic covariance tracing study." *Biol Psychol* 94: 185-191.
- Paret, C., Brenninkmeyer, J., Meyer, B., Yuen, K. S., Gartmann, N., Mechias, M. L. und Kalisch, R. (2011). "A test for the implementation-maintenance model of reappraisal." *Front Psychol* 2: 216.
- Pascual-Marqui, R. D. (2007). "Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization." *arXiv:0710.3341 [math-ph]*
- Pascual-Marqui, R. D. P.-M. A. D., Lehmann D., Kochi K., Esslen M., Jancke L., Anderer P., Saletu B., Hideaki Tanaka H., Hirata K., E., John R., Prichep L. (2006). "Exact low resolution brain electromagnetic tomography (eLORETA)." *Neuroimage* 31: S86.
- Perri, R. L., Berchicci, M., Lucci, G., Spinelli, D., Di Russo, F. (2015). "Why do we make mistakes? Neurocognitive processes during the preparation-perception-action cycle and error-detection. ." *Neuroimage* 113: 320-328.
- Pirodda, E., Ghedini, S. und Zanetti, M. A. (1987). "Investigations into vestibular evoked responses." *Acta Otolaryngol* 104(1-2): 77-84.
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R. und Davidson, R. J. (2003). "Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects." *Psychophysiology* 40(6): 939-949.
- Probst, T. A., T.; Loose, R.; Skrandies, W. (1998). "Electrophysiological evidence for direction-specific rotary evoked potentials in human subjects - A topographical study." *Neuroscience Letter* 239(2-3): 97-100.

- Ritter, P., Moosmann, M. und Villringer, A. (2009). "Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex." *Hum Brain Mapp* 30(4): 1168-1187.
- Rushworth, M. F., Paus, T. und Sipila, P. K. (2001). "Attention systems and the organization of the human parietal cortex." *J Neurosci* 21(14): 5262-5271.
- Russell, N. A., Horii, A., Smith, P. F., Darlington, C. L. und Bilkey, D. K. (2006). "Lesions of the vestibular system disrupt hippocampal theta rhythm in the rat." *J Neurophysiol* 96(1): 4-14.
- Salmaso, D. und Longoni, A. M. (1985). "Problems in the assessment of hand preference." *Cortex* 21(4): 533-549.
- Scharmuller, W., Leutgeb, V., Schafer, A. und Schienle, A. (2012). "Investigating phobic specificity with standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA)." *Brain Res* 1477: 74-82.
- Scherer, H. (2013). *Das Gleichgewicht*, Springer Berlin Heidelberg.
- Schettino, A., Loeys, T. und Pourtois, G. (2013). "Multiple synergistic effects of emotion and memory on proactive processes leading to scene recognition." *Neuroimage* 81: 81-95.
- Schneider, D., Kolchev, C., Constantinescu, L. und Claussen, C. (1996). "Vestibular Evoked Potentials (VestEP) and Brain Electrical Activity Mapping - A Test of Vestibular Function - A Review (1990 - 1996)." *Int Tinnitus J* 2: 27-43.
- Shiroyama, T., Kayahara, T., Yasui, Y., Nomura, J. und Nakano, K. (1999). "Projections of the vestibular nuclei to the thalamus in the rat: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study." *J Comp Neurol* 407(3): 318-332.
- Smith, A. T., Beer, A. L., Furlan, M. und Mars, R. B. (2018). "Connectivity of the Cingulate Sulcus Visual Area (CSv) in the Human Cerebral Cortex." *Cereb Cortex* 28(2): 713-725.
- Smith, A. T., Wall, M. B. und Thilo, K. V. (2012). "Vestibular inputs to human motion-sensitive visual cortex." *Cereb Cortex* 22(5): 1068-1077.
- Spiegel, E. A., Szekely, E. G. und Moffet, R. (1968). "Cortical responses to rotation. I. Responses recorded after cessation of rotation." *Acta Otolaryngol* 66(1): 81-88.
- Squires, N. K., Squires, K. C. und Hillyard, S. A. (1975). "Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38(4): 387-401.
- St George, R. J. und Fitzpatrick, R. C. (2011). "The sense of self-motion, orientation and balance explored by vestibular stimulation." *J Physiol* 589(Pt 4): 807-813.
- Stephan, T., Deutschlander, A., Nolte, A., Schneider, E., Wiesmann, M., Brandt, T. und Dieterich, M. (2005). "Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies." *Neuroimage* 26(3): 721-732.
- Strupp, M. und Brandt, T. (1997). *Vestibulo-okulärer Reflex. Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart, New York, Thieme Verlag: 78-85.
- Suarez, C., Diaz, C., Tolivia, J., Alvarez, J. C., Gonzalez del Rey, C. und Navarro, A. (1997). "Morphometric analysis of the human vestibular nuclei." *Anat Rec* 247(2): 271-288.
- Tesche, C. D. und Karhu, J. (2000). "Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task." *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(2): 919-924.
- Todd, N. P., McLean, A., Paillard, A., Kluk, K. und Colebatch, J. G. (2014a). "Vestibular evoked potentials (VsEPs) of cortical origin produced by impulsive acceleration applied at the nasion." *Exp Brain Res* 232(12): 3771-3784.
- Todd, N. P., Paillard, A. C., Kluk, K., Whittle, E. und Colebatch, J. G. (2014b). "Source analysis of short and long latency vestibular-evoked potentials (VsEPs)

- produced by left vs. right ear air-conducted 500 Hz tone pips." *Hear Res* 312: 91-102.
- Todd, N. P. M., Govender, S. und Colebatch, J. G. (2016). "Vestibular-dependent inter-stimulus interval effects on sound evoked potentials of central origin." *Hear Res* 341: 190-201.
- Uchino, Y., Hirai, N., Suzuki, S. und Watanabe, S. (1981). "Properties of secondary vestibular neurons fired by stimulation of ampullary nerve of the vertical, anterior or posterior, semicircular canals in the cat." *Brain Res* 223(2): 273-286.
- Uchino, Y., Sasaki, M., Isu, N., Hirai, N., Imagawa, M., Endo, K. und Graf, W. (1994). "Second-order vestibular neuron morphology of the extra-MLF anterior canal pathway in the cat." *Exp Brain Res* 97(3): 387-396.
- Vanneste, S., van de Heyning, P. und De Ridder, D. (2011). "The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients." *Eur J Neurosci* 34(5): 718-731.
- Vitacco, D., Brandeis, D., Pascual-Marqui, R. und Martin, E. (2002). "Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing." *Hum Brain Mapp* 17(1): 4-12.
- Wall, M. B. und Smith, A. T. (2008). "The representation of egomotion in the human brain." *Curr Biol* 18(3): 191-194.
- Walther, L. E., Hormann, K., Bloching, M. und Blodow, A. (2012). "[Receptor function of the semicircular canals: Part 1: anatomy, physiology, diagnosis and normal findings]." *HNO* 60(1): 75-87; quiz 88.
- Wang, C., Ulbert, I., Schomer, D. L., Marinkovic, K. und Halgren, E. (2005). "Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting." *J Neurosci* 25(3): 604-613.
- Wellach, I. (2015). *Praxisbuch EEG: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung*, Thieme.
- Winter, L., Kruger, T. H., Laurens, J., Engler, H., Schedlowski, M., Straumann, D. und Wollmer, M. A. (2012). "Vestibular stimulation on a motion-simulator impacts on mood States." *Front Psychol* 3: 499.
- Wolpaw, J. R. und Wood, C. C. (1982). "Scalp distribution of human auditory evoked potentials. I. Evaluation of reference electrode sites." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 54(1): 15-24.
- Yamamoto, M., Shimoyama, I. und Highstein, S. M. (1978). "Vestibular nucleus neurons relaying excitation from the anterior canal to the oculomotor nucleus." *Brain Res* 148(1): 31-42.
- Yan, T., Bi, X., Zhang, M., Wang, W., Yao, Z., Yang, W. und Wu, J. (2016). "Age-related oscillatory theta modulation of multisensory integration in frontocentral regions." *Neuroreport* 27(11): 796-801.
- Zschocke, S. und Hansen, H. C. (2013). *Klinische Elektroenzephalographie*, Springer Berlin Heidelberg.
- zu Eulenburg, P., Caspers, S., Roski, C. und Eickhoff, S. B. (2012). "Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex." *Neuroimage* 60(1): 162-169.
- Zwergal, A., Büttner-Ennever, J., Brandt, T. und Strupp, M. (2008). "An ipsilateral vestibulothalamic tract adjacent to the medial lemniscus in humans." *Brain* 131(Pt 11): 2928-2935.
- Zwergal, A., Strupp, M., Brandt, T. und Büttner-Ennever, J. A. (2009). "Parallel ascending vestibular pathways: anatomical localization and functional specialization." *Ann N Y Acad Sci* 1164: 51-59.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1a:	Lage der peripheren Vestibularorgane im Innenohr	6
Abbildung 1b:	Anatomie der Bogengänge und Makulaorgane	6
Abbildung 2a:	Vereinfachte schematische Darstellung der Lage der Bogengänge von oben	8
Abbildung 2b:	Projektion der LARP- und RALP-Ebene im dreidimensionalen Raum	8
Abbildung 3a:	Lage und Aufbau der Sinneszellen in den Vestibularapparaten	10
Abbildung 3b:	Generierungsmechanismen des Rezeptorpotentials durch mechanoelektrische Transduktion	10
Abbildung 4:	Orientierender Überblick über die multimodale Integration des subkortikalen Gleichgewichtssystems	15
Abbildung 5:	Schematischer Überblick der subkortikalen und kortikalen vestibulären Pfade	18
Abbildung 6a;b:	Schematische Gegenüberstellung vestibulär-aktiver Kortexareale am Primaten (a) und Menschen (b)	22
Abbildung 7:	fMRT aktiver Kortexareale bei unterschiedlicher Reizung	24
Abbildung 8a;b:	Darstellung der kortikalen Aktivierung im fMRT auf kalorische (a), und nicht-kalorische (b), d.h. galvanische oder akustische, Reizung des peripheren Vestibularapparats	25
Abbildung 8c:	Darstellung der Lage der Konvergenzarea in Bezug auf die Zytoarchitektur des parietalen Operculum (c)	25
Abbildung 9:	Individuelle VestEP und gemittelte Grand Average der Probanden	42
Abbildung 10a:	Grand Average und Topographien der VestEP um alle Rotationsachsen	43
Abbildung 10b:	Vergleichende Darstellung der VestEP der unterschiedlichen Rotationsbedingungen	43
Abbildung 11:	Signifikante Unterschiede der Amplituden der VestEP-Komponenten zwischen den Rotationsachsen	44
Abbildung 12:	Vergleich der Unterschiede der kortikalen Aktivierungsmuster bei Rotationen um die roll- und yaw-Achse	45
Abbildung 13:	Frequenzanalyse der durch vestibuläre Stimulation hervorgerufenen kortikalen Aktivität im Zeitverlauf	46
		86

Abbildung 14:	Signifikanz der EVBBR-Power-Unterschiede zwischen den Rotationsachsen	47
Abbildung 15:	Korrelation der VestEP-Amplituden und EVBBR-Power	48
Abbildung 16:	Quellenanalyse der durch Rotation hervorgerufenen VestEP mittels eLORETA	49
Abbildung 17:	Quellenanalyse der durch vestibuläre Stimulation hervorgerufenen Kortexaktivität (EVBBR) mittels eLORETA	49
Abbildung 18:	Schematische Darstellung Kongruenz- und Inkongruenz-Bedingungen des Referenzsystemexperiments	59
Abbildung 19:	Farblich-kodierte Frequenzverteilung der EEG-Aktivität im zeitlichen Bezug zur Bewegungsphase	62
Abbildung 20:	Vergleich der Alpha-Power zwischen Ruhe- und Bewegungsphase	64
Abbildung 21:	Aktivierte Kortexregionen bei vestibulärer Stimulation und Zuordnung der ROIs (=regions of interest)	65
Abbildung 22:	Signifikanz der Aktivitätsunterschiede in Area PFM während der unterschiedlichen (In)Kongruenzbedingungen	66
Abbildung 23:	Ursprungsquellen der farblich-kodierten Delta (2-4 Hz; blau)- und Theta (5-7 Hz)-Frequenzen	67
Abbildung 20a:	Durch Beschleunigungssensoren gemessene Beschleunigungsstärke und -richtung im Phasenverlauf	68
Abbildung 20b:	Über Cz und alle Bedingungen gemitteltes Vest-EP	68
Abbildung 20c:	Vergleich der über Cz gemittelten Potentiale der unterschiedlichen Bedingungen	68
Tabelle 1:	Einteilung und Bezeichnung der EEG-Oszillationen anhand des Frequenzbereichs sowie deren Auftreten und Funktion	30
Tabelle 2:	Variationen der Referenzsystemkonstellationen	60

8. Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evozierte Potentiale
ARAS	aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
BA	Brodman-Areal
BAEP	brainstem acoustic evoked potential (englisch für AEP)
CSv (Area)	(Area) Cingulate Sulcus visual (englisch)
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung (englisch diffusion tensor imaging)
EEG	Elektroenzephalographie
eLORETA	exact low resolution brain electromagnetic algorithm
EP	Evozierte Potentiale
EPSP	exzitatorische postsynaptische Potenziale
EVBBR	Evoked Vestibular Beta-Band-Reponse (englisch für vestibulär Evozierte Beta-Band-Antwort)
ICA	independent component analysis (englisch für Analyse unabhängiger Potentiale)
IPSP	inhibitorische postsynaptische Potenziale
fMRT/fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie (englisch functional magnetic resonance imaging)
LARP	links anterior rechts posteriore Ebene
MFG	Gyrus frontalis medialis
MIP	mediale intraparietale Area
MST	mediale superio-temporale Area
MSTd	dorsaler Anteil der mediale superior-temporale Area
MTG	Gyrus temporalis medialis
OP2	Area 2 des parietalen Operculums
OTR	Ocular-Tilt-Reaktion
PCA	principle component analysis (englisch für Hauptkomponentenanalyse)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFm	Gyrus praefrontalis medialis
PIVC	parietoinsulärer vestibulärer Cortex
RALP	rechts anterior links posteriore Ebene
Ri	retroinsulärer Kortex

ROIs	regions of interest (englisch)
SEP	sensorisch evoziertes Potenzial
SSEP	somatosensorisch evoziertes Potenzial
SPS	samples per second (englisch für Abtastrate)
SVV	subjektive visuelle Vertikale
V1 (area)	Area striata des visuellen Kortex
VestEP	vestibulär evoziertes Potenzial
VEMP	vestibulär-evoziertes myogenes Potenzial
VEP	visuell evozierte Potenzial
VIP	ventrale intraparietale Area
VTs	visuelle temporale sylvische Area

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst bei Frau Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, Leiterin der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum der Ludwig – Maximilians – Universität München, bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter ihrer Leitung zu verwirklichen.

Ein besonders großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. rer. biol. hum. Matthias Ertl, dessen Einsatz, Expertise, Geduld und oft wieder „down to earth“-bringender Humor das Fundament für diese Arbeit gebildet haben.

Zudem danke ich Herrn Dr. rer. nat. Rainer Bögle für die nette Zusammenarbeit und wertvollen Tipps, Herrn Prof. Dr. med. zu Eulenburg für die konstruktive Kritik unserer Experimente und Ergebnisse sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der AG Dieterich für deren Hilfsbereitschaft und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Herzlich möchte ich mich vor allem auch bei allen bedanken, die großzügig und teils sehr geduldig ihre Zeit und Energie für die Teilnahme an meinen Experimenten zur Verfügung gestellt haben.

Besonderen Dank verdienen meine Eltern, Katrin und Thomas, meine Schwester Luisa und mein Freund Niels, für die uneingeschränkte, verständnisvolle und liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums. Ohne Euren beispiellosen Rückhalt hätte ich meinen Weg zum Traumberuf niemals gehen können